

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N° 423

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice FAUTREL

Né le 19 Juillet 1908, à GRANVILLE (Manche)

Contribution à l'étude expérimentale
des
modifications de la coagulabilité sanguine
et de la résistance globulaire
par trois sels d'or

Président : Monsieur Gustave ROUSSY, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

Contribution à l'Étude Expérimentale
des Modifications de la Coagulabilité Sanguine
et de la Résistance Globulaire
par Trois Sels d'Or



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552007_0072

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice FAUTREL

Né le 19 Juillet 1908, à GRANVILLE (Manche)

Contribution à l'étude expérimentale
des
modifications de la coagulabilité sanguine
et de la résistance globulaire
par trois sels d'or

Président : Monsieur Gustave ROUSSY, professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Leon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	FIESSINGER.
Clinique médicale.....	Maur. VILLARET
	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE .	Neurologie et Psychiatrie.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.

MM.

FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART	
D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HAZARD	Pharmacologie.



HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri...	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT- DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
FORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIERS	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT (Pasteur).	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT.....	Physiologie.

LEROUX Anatomie pathologique
NEVEU-
LEMAIRE.... Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

ABRAMI	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHIRAY	
DUVOIR	
HARVIER	} Clinique chirurgicale.
LIAN	
BASSET	
CADENAT	
HEITZ-BOYER ..	
MOCQUOT	
MOURE	
SCHWARTZ	

GUENIOT } Clinique obstetricale
LE LORIER..... }
LEVY-SOLAL .. }
METZGER }

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUSTAVE ROUSSY

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

Professeur d'Anatomie Pathologique

Directeur de l'Institut du Cancer de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse, en hommage de respec-
tueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ JOUSSET
Médecin honoraire de l'Hôpital Laënnec

Qu'il reçoive ici l'expression de notre
très vive reconnaissance pour la bien-
veillance qu'il nous a toujours témoi-
gnée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. MAINGOT
Electroradiologiste de l'Hôpital Laënnec

Qui nous a prodigué sans compter
son enseignement. En témoignage de
fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDOUARD PEYRE
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a guidé avec tant de com-
plaisance dans l'élaboration de cette
thèse, nous adressons notre sincère et
sympathique reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE PERROT
*Chef de Laboratoire à l'Institut du Cancer
de la Faculté de Médecine de Paris*

Qui a eu l'amabilité de nous aider
de ses conseils, nous exprimons notre
gratitude.

A NOS PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE PLEIN EXERCICE
DE CAEN

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR A. JOUSSET
M. LE PROFESSEUR M. LOEPER
M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN
M. LE PROFESSEUR TEISSIER (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR H. CLAUDE
M. LE PROFESSEUR GOUGEROT
M. LE PROFESSEUR TERRIEN
M. LE PROFESSEUR LEGUEU
M. LE PROFESSEUR LEMAITRE
M. LE DOCTEUR A. MAINGOT
M. LE DOCTEUR CATHALA
M. LE DOCTEUR A. LOUSTE
M. LE DOCTEUR LÉVY-VALENSI

Contribution à l'Étude Expérimentale
des Modifications de la Coagulabilité Sanguine
et de la Résistance Globulaire
par Trois Sels d'Or

Introduction

L'aurothérapie n'est pas une méthode exempte d'accidents ni d'incidents, de gravité, de localisation et de nature d'ailleurs différentes. Nombreux sont déjà ceux qui en ont fait l'étude et qui en ont effectué la classification. On distingue communément ces accidents en :

- Accidents généraux de choc.
- Accidents rénaux.
- Accidents gastro-intestinaux.
- Accidents cutanés.
- Accidents muqueux.
- Accidents sanguins.
- Accidents nerveux réflexes.

Suivant leur date d'apparition, on les classe en :

- Accidents immédiats.
- Accidents précoces.
- Accidents tardifs.

Enfin, d'après la cause qui est à leur origine, une distinction s'établit entre :

- Les accidents dûs à une intoxication.
- Les accidents relevant d'un processus d'intolérance.

— Les accidents relevant du biotropisme de MILIAN.

Toutes les complications observées pendant et après le traitement aurique ne sont pas spéciales à l'un ou à l'autre des sels utilisés couramment et dont, pour certains, nous rappellerons très brièvement quelques caractères essentiels : la plupart d'entre eux ont été mis en cause. Néanmoins, la quantité d'or qu'ils renferment varie parfois dans d'assez grandes proportions, d'où, à priori, il doit résulter des différences dans le mode d'apparition et la gravité des accidents. De plus, fait bien mis en évidence par FELDT, dans un complexe aurique, il n'y a pas que l'or qui joue un rôle : le véhicule qui l'accompagne et qui, d'après cet auteur, le rendrait « agissant », n'est pas indifférent. Si la majorité de ces complexes chimiques comporte dans sa structure une chaîne soufrée, il en est d'autres, par contre, qui n'en ont pas : l'Aurolin contient du cuivre, et le Crysiodal, de l'iode et du cadmium. On peut donc supposer, en suivant la théorie de FELDT, qu'un organisme ne réagira pas de la même façon vis-à-vis de la Crisalbime ou du Crysiodal par exemple.

D'autre part, nous avons été frappé de la gravité fréquente des accidents hémorragiques post-auriques. Qu'il s'agisse d'hémorragies diverses, d'agranulocytose, de purpura de WERLHOF, nous avons remarqué combien ces complications étaient dangereuses pour le malade, dangereuses par elles-mêmes, dangereuses parce que très difficiles à prévoir.

Il nous a donc paru intéressant de rechercher expérimentalement dans un domaine bien spécial, celui de la coagulabilité sanguine et de la résistance globulaire, l'action d'un composé aurique non soufré, le Crysiodal, et des deux principaux produits auriques soufrés employés en France, la Crisalbime et l'Allochrysine, dont la teneur en or diffère légèrement.

Dans une première partie, nous étudierons succinctement quelques sels d'or, nous passerons en revue les principales observations d'accidents hémorragiques post-auriques. Puis nous exposerons les résultats que nous avons obtenus dans nos expériences sur la coagulabilité et la résistance globulaire, et dans une troisième partie les différentes théories pathogéniques qui essayent d'expliquer les troubles sanguins consécutifs à l'aurothérapie.

Qu'il nous soit encore permis, au seuil de ce travail, d'exprimer toute notre reconnaissance et toute notre gratitude à M. PEYRE qui, en mettant son laboratoire à notre disposition, nous a permis de mener à bonne fin ces recherches, qui nous a guidé dans leur accomplissement, nous a aidé de ses conseils et de ses avis éclairés et dont la compétence avisée nous a été d'un si précieux secours.

Que M. PERROT, qui a bien voulu se charger de la préparation et de la lecture des coupes histologiques, ainsi que des microphotographies, trouve ici l'assurance de nos sincères et sympathiques remerciements.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Bien avant PARACELSE qui, vers 1526, employait l'or mélangé au sublimé corrosif dans le traitement de la phtisie et surtout de la « vérole », POTIÉRUS, aux environs de 1645, dans celui de la cachexie et FRASCATOR de la syphilis, on connaissait, semble-t-il, les propriétés thérapeutiques du métal qui fit tant rêver les alchimistes du moyen âge, qui en avaient fait une panacée, ou tout au moins l'utilisait-on contre des affections aussi diverses qu'inattendues. En effet, DIOSCORIDE et les Arabes, principalement AVICENNE, considéraient l'or comme le médicament par excellence des débilités.

Au xvii^e siècle, une préparation connut la vogue et la faveur du public, c'était « l'or potable » de Mlle GRIMALDI — auquel avait tant travaillé Raymond LULLE — qui paraissait convenir admirablement, dit DEMONFAUCON dans sa thèse, « aux amoindris de l'amour ».

HELVÉTIUS, dans son *Traité* paru en 1756, montre un fort penchant pour la « Teinture d'or » dans la composition de laquelle rentrent notamment de l'huile de camphre, de l'esprit de vin rectifié et de l'huile de girofle. Il la prescrit dans des « eaux distillées », du bouillon, des « syrops » et aussi en bols. Ses indications sont extrêmement étendues puisqu'il la préconise contre les « engourdissements qui menacent d'apo-

plexie et les paralysies naissantes », la léthargie, « les maladies désespérées », le coléra-morbus, les fièvres malignes, les fluxions de poitrine, les « catharres suffocants », les vertiges, les vapeurs, les « suffocations de mère », les évanouissements, les convulsions et la peste où elle « est très-efficace ». Véritable panacée, il la recommande chaleureusement aux « personnes caduques, âgées et fort foibles, qui sentiront avoir besoin de ranimer et de fortifier la nature », et comme « préservatif contre le mauvais air », soit en ingestion, soit « en la flairant ou pour frotter les tempes et les dessous des narines ».

Au début du siècle dernier, J.-A. CHRESTIEN, dans une série de mémoires parus à Paris (1), GOZZI, de Bologne, en 1817, S. MITCHILL, aux Etats-Unis, reprennent les idées des anciens auteurs et proposent l'or comme thérapeutique de la syphilis et des scrofules. Il s'ensuit une querelle où les partisans de la méthode, NIEL, CAIZERGUES, LEGRAND, LALLEMAND, GIRARDET, SONCHIER, HUFELAND, DESBASSINS, se heurtent à des adversaires tels que GEOFFROY, SPIELMANN, BAUME, DESBOIS de Rochefort et RABUTEAU. L'or a de nouveau reconquis l'actualité. C'est l'époque où HUILLET rapporte que les indigènes de Pondichéry atteints d'oreillons se soignent au moyen de colliers faits avec des pièces d'or. FURNARI et DELESCHAMPS combattent l'aménorrhée et la dysménorrhée avec des solutés de chlorure d'or et d'ammonium pris par la bouche. CHARRIÈRE frictionne les névralgies débutantes avec son cérat de chlorure

(1) J.-A. CHRESTIEN, De la méthode iatroleptique et sur un nouveau remède dans le traitement des maladies vénériennes et lymphatiques. Paris, 1911. — Lettre à M. MAGENDIE, sur les préparations d'or et les diverses manières de l'administrer, Paris, 1928. — Nouvelles recherches sur les différents modes d'emploi des préparations d'or (*Gazette Médicale de Paris*, 1834).

d'or et de sodium. L'or est le remède de PAYAN et de ROBERT dans le cancer. C'est déjà le médicament du dermatologiste : RÉCAMIER dissolvant le chlorure d'or dans de l'eau régale s'en sert pour cautériser les ulcérations du col; A.-T. CHRESTIEN ⁽¹⁾ traite avec succès par l'or l'éléphantiasis des Grecs et certaines formes de lèpre; MALICHECQ ⁽²⁾ estime que seul le perchlorure d'or en applications topiques a des chances de guérir le lupus. Ce perchlorure d'or, du reste, se trouvait à la base des ors potables, des élixirs et des essences d'or des vieux alchimistes. Mais c'est surtout comme anti-syphilitique et antiscrofuleux qu'on employa l'or. J.-A. CHRESTIEN prescrivait à ses vérolés le peroxyde d'or en frictions sur la langue à des doses variant entre 5 milligrammes et 5 centigrammes, ou en pilules renfermant chacune 3 milligrammes d'or et 15 centigrammes d'extrait de daphné mézéréum, ou encore le perchlorure d'or et le chlorure d'or et de sodium mélangé à de la poudre d'iris de Florence, en frictions sur la langue et les gencives. NIEL dans un travail paru à Paris en 1811, LEGRAND dans sa thèse (Paris, 1827) et dans un mémoire publié l'année suivante, DU HAMEL quelque dix ans plus tard (Mémoire, Paris, 1837; *Bulletin de Thérapeutique*, 1839) se firent les chaleureux défenseurs de l'or, dont les indications — sujets anémiés, atteints d'entérite, de stomatite mercurielle, en période syphilitique avancée — nous semblent pour le moins étranges. Les préparations auriques, auxquelles LALOUETTE au XVII^e siècle avait eu recours contre le scrofule, ont pour J.-A. CHRESTIEN une grosse

(1) A.-T. CHRESTIEN, De l'emploi des préparations d'or dans le traitement de quelques maladies lymphatiques (*Bulletin de Thérapeutique*, 1934, tome VII).

(2) MALICHECQ, Efficacité du chlorure d'or comme caustique dans le traitement du lupus (*Bulletin de Thérapeutique*, 1859, tome XXXVIII).

valeur, déniée du reste par VELPEAU et BAUDELLOCQUE. LEGRAND pousse même les indications plus loin; lui qui tonifie les sujets « appauvris », les débiles, les vieillards, avec de l'or en nature qu'il administre sous forme de poudre, traite par le stannate d'or ou Pourpre de Cassius, toutes les « maladies scrofuleuses » : les tumeurs blanches, les leucorrhées, et « les engorgements utérins des femmes lymphatiques ». Et TROUSSEAU se range de son avis puisque dans son Formulaire il prône, contre la scrofule et la syphilis, le chlorure d'or et de sodium, « préparation, dit-il, très employée ».

A ces propriétés si variées, DUPASQUIER tente de faire de l'or un moyen diagnostique puisqu'il propose le chlorure d'or pour l'essai des eaux potables renfermant des micro-organismes.

Cet engouement pour l'or se manifeste encore d'une façon assez inattendue. BUCKLER publie dans l'*American Journal* de juin 1864, le résultat de ses recherches expérimentales sur les vertus antidotes du mélange de poudre d'or et de limaille de fer dans les intoxications par le sublimé corosif, et JOHNSTON assure avoir employé cette méthode avec succès chez l'homme.

Enfin, KOCH, en 1890, annonce au Congrès International de Médecine de Berlin, que « le mélange de cyanure et d'or exerce une action inhibitrice la plus intense en empêchant le développement du bacille à la solution d'un demi-million ». Il s'agissait du bacille tuberculeux et pareille découverte était de nature à révolutionner le monde médical; aussi les expérimentateurs se mirent à la tâche, GLUCK, ARTHUR MAYER, BETTMAN et quantité d'autres auteurs. Ces tentatives restèrent infructueuses, d'autant plus que CALMETTE et BRETON s'inscrivirent en faux contre l'assertion de KOCH. Néanmoins, l'essor était donné et dès cette époque FELDT essayait son Krysolgan.

Et on arrive à la grande date de 1924 qui vit la publication des recherches de HOLGER MÖLLGAARD, professeur de physiologie à l'Ecole Vétérinaire de Copenhague, sur le thiosulfate double d'or et de sodium, sel découvert en 1843 par François FORDOS et GÉLIS, deux chimistes de Montpellier. La sanocrysine de MÖLLGAARD, appliquée au traitement de la tuberculose pulmonaire par KNUD FABER, WURTZEN, GRAVERSEN, PERMIN, KNUD SECHER à l'étranger, se révéla le premier enthousiasme passé, comme une médication dangereuse, susceptible de déclencher de sérieux accidents. Malgré le rapport de POIX, envoyé en mission à Copenhague, la sanocrysine fut plutôt fraîchement accueillie en France, trouvant des adversaires acharnés comme RIST, de grands sceptiques comme SERGENT ou comme LÉON BERNARD, des auteurs se tenant sur la réserve. SAYÉ, en Espagne, se faisait le défenseur de la méthode, tandis que Ch. MAYER, élève de LÉON BERNARD, publiait dans sa thèse une soixantaine d'observations de malades traités par l'or. Puis parut la très importante thèse de MOLLARD qui groupait quatre cents observations recueillies à Hauteville.

Dès ce moment on peut considérer que l'or est de nouveau revenu prendre sa place dans la pratique médicale et peu à peu, à la suite des travaux des nombreux auteurs qui utilisaient la chrysothérapie contre la tuberculose pulmonaire, la technique, les précautions à prendre, les indications et contre-indications se précisèrent en même temps que naissaient d'autres préparations auriques.

A l'heure actuelle, si quelques opinions sont encore divergentes, de nombreux points sont définitivement fixés. La chrysothérapie a fait ses preuves, il ne semble pas que ce soit un traitement spécifique de la tuberculose, fait nié par LÉON BERNARD dès la première

heure — comme l'affirmait MÖLLGAARD et comme tendraient à le démontrer certains travaux récents — et les tuberculeux ne sont pas les seuls à bénéficier de ses bienfaits : ses indications se sont considérablement étendues puisqu'elle est entrée dans l'arsenal thérapeutique du dermatologiste et qu'on l'emploie dans des affections telles que les polyarthrites infectieuses (J. FORESTIER, UMBER), la fièvre récurrente (GRABOW, STEINER et FISCHL) et certaines septicémies (SHIEMANN et FELDT, LEWY et R. FREUND, LANDÉ).

CHAPITRE II

Les sels d'or

Composition — Mode d'emploi

A la suite des travaux expérimentaux de Robert KOCH sur le cyanure d'or et de potassium, certains auteurs, allemands pour la plupart, tentèrent, comme nous l'avons dit, de faire entrer ce sel dans l'armement antituberculeux. Devant l'insuccès de cette méthode, FELDIT prépara la première association de soufre et d'or, le Krysolgan, qui a survécu aux vicissitudes, compagnes si fréquentes, des thérapeutiques nouvelles.

Le Krysolgan, ou Supragol français, répond à la formule $C^6H^3-NH^3-SAu-COONa$. C'est un amino-auro-mercapto-benzéno-carboxylate sodique. Il renferme 26,6 % d'or. Poudre jaune verdâtre, altérable à l'air et à la lumière, on doit en faire une solution extemporanée dans de l'eau distillée. Le Krysolgan, douze fois moins toxique que le cyanure d'or et de potassium, s'administre par voie veineuse.

La Sanocryisine de MÖLLGAARD fut préparée en France par SARVONNAT sous le terme de Thiocryisine et par FOURNEAU sous l'appellation de Chrysalbine. Ces deux derniers produits fusionnèrent sous le nom de Crisalbine.

La Sanocryisine et la Crisalbine sont deux complexes

chimiques identiques : thiosulfate double d'or et de sodium, dont la formule est : $(S^2O_3)^2 Na^3Au \cdot 2H^2O$, sel précédemment décrit par FORDOS et GÉLIS. Sa teneur en or et en soufre est respectivement de 37,45 % et 24,4 %. C'est une substance cristallisée en fines aiguilles blanches, qu'on dissout dans de l'eau bidistillée au moment de l'injection intraveineuse. Aisément soluble dans l'eau (1 gr. dans 2 cc. d'eau), très rapidement diffusible, la Crisalbine est partiellement décomposée dans l'organisme et partiellement excrétée, principalement par les reins.

A. LUMIÈRE et PERRIN, en traitant le thiopropanol sulfonate de soude en excès par du chlorure d'or en solution concentrée, préparèrent en 1927 l'Allochrysine, thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium dont la formule est $C^6H^{13}O^8S^4AuNa^2$. Ce sel contient 33,729 % d'or et 21,916 % de soufre. C'est un corps jaunâtre, amorphe, très soluble dans l'eau, qui est présenté sous forme de solution concentrée de 2 cc., qu'on mélange avec du sérum isotonique correspondant à 8 % de NaCl, immédiatement avant l'injection intramusculaire.

Le Solganal A, sel disodique de l'acide sulfométhyl-amino-auro-mercaptobenzéno-sulfonique, a pour formule $C^7H^{10}O^6NS^3Na^2Au$. Poudre jaune brune, contenant 36,5 % d'or, le Solganal A doit être dissous extemporanément dans des solutions soit de sérum physiologique, soit dans de l'eau bidistillée, à titres variables, suivant la dose de sel. Il ne s'administre que par voie intraveineuse.

Le Solganal B est un aurothioglycose à formule $C^2H^{10}O^5SAu$, renfermant 50 % d'or. C'est une poudre jaune d'or qu'on dissout, avant l'injection intramusculaire ou sous-cutanée et suivant sa dose, dans des solutions de sérum physiologique ou d'eau distillée.

L'Aurophos est le sel double d'or et de sodium de l'acide para-di-méthyl-amino-aryl-phosphinique et de l'acide thiosulfurique. C'est une poudre presque blanche, contenant environ 25 % d'or, qu'on dissout dans de l'eau distillée.

Le Triphal ou auro-thio-benzimidazol carbonate de sodium — dont la formule est $C^6H^3N-NH-CSAu-COONa2H^2O$ — est une poudre jaune clair renfermant 43,35 % d'or, qu'on dissout extemporanément dans 1 à 5 cc. d'eau distillée et qu'on administre par voie intraveineuse.

Le Lopion ou auro-allyl-thio-uréo-benzoate de sodium a un pourcentage d'or de 43. Poudre brune, on le dissout avant l'injection intraveineuse dans 5 à 10 cc. d'eau distillée.

Le Crysiodal, dû à Etienne MAIGRE et Pierre REYNIER, ne contient pas de soufre. Pour 100 cc. de la solution pour intraveineuse, il y a 7 gr. d'iode, 3 mgr. de cadmium, 55 mgr. d'or, fixés sur de l'hexaméthylènetétramine. Il s'administre également par voie intramusculaire, mais ses composants actifs sont en quantité moitié moindre.

A cette liste, il convient d'ajouter :

Le Lipaurool, de Clément SIMON et LECOQ, qui possède 33 % d'or.

Le Néocrysol italien, qui contient de l'or et du novarsénobenzol.

Le Chimiaurool, de ETCHEVERRY et DUCO, qui nous vient d'Argentine.

L'Aurolin, de TZURUKI, à base d'or et de cuivre.

Le Selor, qui s'administre par voie buccale et qui semble avoir donné de bons résultats à Ch. MAYER.

Les complexes savonneux, préconisés par Maurice RENAUD.

Signalons enfin les suspensions huileuses, remplaçant les solutions aqueuses de ces différents sels, méthode prônée par FOURNIER et MOLLARET, FELDT, HEUCK et VONKENNEL, et défendue par MOLLARD.

CHAPITRE III

Les accidents hémorragiques post-auriques

Ce furent KATE FRANKENTHAL, en 1919, et STUHL, en 1924, qui publièrent les premières observations d'accidents hémorragiques consécutifs à la chrysothérapie. Le premier cas de purpura hémorragique causé par la Sanocrysine fut celui de A.-A. RAIMONDI et A.-C. SANGIOVANNI, en 1927. Depuis, d'autres observations, rappelées par JAUNEAU et FOURCADE dans leurs thèses, ont contribué à faire perdre peu à peu à ce genre de complications, le caractère exceptionnel qu'on leur prêtait.

Un certain nombre d'auteurs avaient déjà signalé, avant que l'attention n'ait été particulièrement attirée sur ce point, de petits accidents hémorragiques survenant au cours du traitement aurothérapique.

DUMAREST, en 1927, cite deux cas d'hémoptysie sans gravité, commandant l'interruption momentanée du traitement, à la suite des doses respectives de 0 gr. 95 et 2 gr. de Sanocrysine.

L. BERNARD et Ch. MAYER écrivent en 1929, à propos de la Sanocrysine : « Peut-être une tendance discrète à l'hémoptysie peut-elle être mise au compte du médicament dans quelques cas, d'ailleurs exceptionnels ».

C. COLBERT et R. PIGEON, en 1931, ont observé,

avec l'Allochrysine, des épistaxis dont ils rendent responsable le soufre et contre-indiquent l'or chez certains hémoptoïques.

Fr. BOURGEOIS et L. SANDZER relatent en 1932 l'histoire d'un malade qui cracha du sang dans de telles conditions « où la coïncidence des hémoptysies avec l'institution de l'aurothérapie a vraiment été frappante ».

Par contre, Ch. MAYER, dans sa thèse, ne signale aucun accident hémorragique, et A. FARJON, P. MAIZILLY et P. LEFÈVRE, en 1928, n'en ont pas rencontré ou du moins ont « observé que le médicament n'avait jamais nettement provoqué d'hémoptysies ».

JAUNEAU a bien étudié dans sa thèse ces accidents hémorragiques. Il les classe en accidents précoces et en accidents tardifs, notant au passage que les premiers font rejeter l'hypothèse de la simple coïncidence. Parmi eux, un des plus fréquents est constitué par les métrorragies, qui peuvent même être très abondantes: il cite l'observation de STUHL où elles provoquèrent l'avortement; le produit employé était le Krysolgan.

Tout récemment P.-F. ARMAND-DELILLE, P. HECHTER et V. BAYLE ont publié l'observation d'une fillette de 14 ans, tuberculeuse pulmonaire, à antécédents anaphylactiques d'origine alimentaire, chez qui on avait associé les sels d'or à un pneumothorax bilatéral. Près de deux mois après le début du traitement et alors que le malade avait reçu une dose totale de 0 gr. 70 de crisalbine, apparurent des éruptions purpuriques et des métrorragies. Après une interruption de quinze jours, le traitement est repris, qui déclenche à nouveau des métrorragies.

Puis viennent les hémoptysies, les épistaxis, les éruptions purpuriques. JAUNEAU, tout en apportant sa contribution personnelle, résume les observations de FAR-

JON, de HUDELO, RABUT et GEIX. Nous-même avons relevé l'observation suivante de P. EMILE-WEIL et J. BOUSSER publiée en 1932. Il s'agit d'un malade de 28 ans, tuberculeux bilatéral, à mauvais état général, chez qui à la première injection (0 gr. 20) d'une deuxième série de Crisalbine, survint une épistaxis très abondante, nécessitant un tamponnement, suivie le lendemain d'une hémoptysie de moyenne abondance. Trois jours après, nouvelle épistaxis. A la suite d'une erreur le malade reçut les jours suivants 0 gr. 25 de Crisalbine : le soir même, épistaxis d'une durée d'une heure. Transfusion de 300 cc. Le malade mourut un mois plus tard. Il n'y eut pas d'autopsie.

Les mêmes auteurs ont soigné un jeune homme de dix-huit ans, tuberculeux hémoptoïque, qui avait fait des épistaxis et des gingivorragies dans sa jeunesse; on relevait de plus l'existence de ménorragies chez sa mère. A la suite d'un pneumothorax qui, interrompu, ne put être repris, on fit à ce malade 0 gr. 05 et deux jours après 0 gr. 10 de Crisalbine. La seconde injection déclencha une épistaxis légère suivie — le traitement ayant été suspendu — d'une hémoptysie légère quarante-huit heures après, et deux jours plus tard d'une hémoptysie de 250 gr. environ. A cette hémoptysie succéda, dans l'espace de deux heures, un rejet de sang de même quantité qui ressemblait fort à une hématoméose.

Les accidents tardifs sont surtout constitués par le purpura hémorragique et les états agranulocytaires.

Les observations de purpura hémorragique semblent vouloir se multiplier. A celles de RAIMONDI, de BONAFÉ et MOLLARD, d'ANICET et GODART, de JAUNEAU, de BURNIER, de FOURCADE, d'AMAT, différents auteurs en ont ajouté d'autres que nous allons résumer brièvement.

G. ROULIN, dans sa thèse, cite le cas d'un pleurétique de 52 ans ayant eu l'année précédente une légère épistaxis, qui fit à la suite de trois injections intrapleurales de 0 gr. 05 de Crisalbine, espacées de quatre à six jours, des épistaxis, des gingivorragies, une hématomatémèse et enfin un purpura généralisé. Ce ne fut qu'après deux transfusions — 200 et 250 cc. — à onze jours d'intervalle, que les hémorragies cessèrent.

J. NICOLAS, F. LEBEUF et J. CHARPY ont observé un purpura aurique chez une Italienne de 70 ans atteinte de psoriasis arthropathique, chez qui, à la fin du traitement — 2 gr. 70 de Crisalbine, une injection hebdomadaire, doses progressivement croissantes — apparurent des pétéchiés et des épistaxis qui durèrent une semaine. L'arrêt du traitement fit disparaître le purpura en deux semaines.

LAIGNEL-LAVASTINE et REYT ont publié l'observation d'une jeune fille de 18 ans, atteinte de troubles pleuraux d'origine bacillaire, qui reçut six injections de 0 gr. 20 chacune d'Allochrysine, à la suite desquelles, un mois après le début du traitement, se déclarèrent les premiers désordres sanguins : purpura généralisé, épistaxis, gingivorragies. Des métrorragies abondantes apparurent huit à dix jours plus tard, date de la disparition du purpura consécutive à la suppression de l'Allochrysine et à l'institution d'un traitement hémostatique banal. A ce moment fut faite une transfusion de 150 cc. et cinq semaines plus tard la malade entra en convalescence.

DUVERGER rapporte l'observation d'une femme tuberculeuse cavitaire, traitée par l'or, qui, à la fin du traitement, fit un purpura : taches et placards purpuriques, épistaxis, gingivorragies et métrorragies. La suspension de l'aurothérapie, l'Anthéma, l'Hémostyl, le chlorure de calcium, arrêtaient ces accidents qui,

du reste, reprirent une dizaine de jours plus tard, entraînant une anémie intense. Ce fut seulement au bout d'un mois et demi environ que ces accidents hémorragiques furent définitivement enrayés. On ne fit jamais de transfusion et le total d'or injecté fut de 5 gr. 35.

Ch. ACHARD, F. COSTE et R. CAHEN ont relaté l'histoire d'une femme de 48 ans, atteinte de polyarthrite, ayant eu de graves antécédents hépatiques qui avaient occasionné une très légère tendance à faire des gingivorragies, et à laquelle on fit une première série de piqûres hebdomadaires de 0 gr. 10 de Crisalbine qui la fatiguèrent beaucoup. Trois injections d'Ixium ayant ensuite provoqué des incidents, on ordonna de nouveau les sels d'or, Crisalbine et Solganal B. C'est seulement trois jours après la quatorzième injection de Solganal B, deux mois environ après la première, qu'apparut un purpura hémorragique généralisé : ecchymoses immenses recouvrant tout le corps, cicatrices ecchymotiques, épistaxis et gingivorragies abondantes, phlyctènes hémorragiques. Deux transfusions — 100 et 400 cc. — firent cesser les hémorragies, qui d'ailleurs reprirent le lendemain très abondantes, en même temps qu'un syndrome méningé vint assombrir le tableau clinique. Malgré une nouvelle transfusion de 400 cc., la malade mourut 24 heures plus tard.

P. EMILE-WEIL et J. BOUSSER ont observé une femme de cinquante ans souffrant depuis plusieurs années de rhumatisme chronique, qui supporta aisément une première série d'Allochrysine (0 gr. 20) et chez qui on essaya ensuite la Crisalbine. A la seconde injection (0 gr. 10 et 0 gr. 20) éclata un purpura hémorragique : nombreuses pétéchies sur les membres et le tronc, ecchymoses et grosse métrorragie. Aucun antécédent personnel ne put être relevé, mais deux sœurs de la

malade avaient une prédisposition hémogénique toute particulière. Une transfusion de 300 cc. arrêta les hémorragies qui recommencèrent à deux reprises à quelques jours d'intervalle, nécessitant chaque fois une nouvelle transfusion de 300 cc. La malade ne put malheureusement pas être suivie.

P. EMILE-WEIL a vu apparaître un purpura hémorragique post-aurique chez un homme de 38 ans, tuberculeux pulmonaire, qui souffrait annuellement de rhume des foins, avait des crises d'asthme et dont la mère et la sœur avaient tendance à saigner facilement. Ce malade, ayant refusé le pneumothorax, reçut douze injections d'Allochrysine, cinquante injections intraveineuses de Crysiodal, puis fut mis à la Sanocrysine. Le lendemain de la seconde injection (0 gr. 10 et 0 gr. 25 — à trois jours d'intervalle) survinrent une épistaxis droite continue, puis des taches purpuriques sur tout le corps, et le lendemain une hématurie continue. Sept jours après : épistaxis rebelle au tampon nasal imbibé d'Hémostyl et sur tout le corps taches purpuriques ; en même temps, gingivorrhagie, bulle sanglante sur la langue, suffusions hémorragiques buccales. Une transfusion de 275 cc. arrête les accidents quoique vingt-quatre heures après il y eut une nouvelle épistaxis de quelques heures. Trois semaines plus tard une injection de 0 gr. 05 de cacodylate de soude détermine l'apparition d'un placard érythémateux, inflammatoire. Et le lendemain, petite épistaxis d'un quart d'heure.

Enfin HINAULT et BRAILLON ont publié tout récemment une série de huit observations de purpuras d'origine aurique, survenus chez quatre jeunes femmes et quatre hommes tuberculeux. L'un de leurs malades, homme de 45 ans, était asthmatique depuis l'enfance et du reste une crise d'asthme fut provoquée par le

Solganal B. Une jeune femme avait manipulé du benzol pendant cinq ans, sans ressentir aucun trouble. Deux malades moururent et il fut possible de faire l'autopsie de l'un d'entre eux, chez qui on trouva une dégénérescence graisseuse du foie sans hépatite.

CHAPITRE IV

Action des sels d'or *in vitro* sur la coagulabilité

Normalement le sang exposé à l'air augmente de consistance, se transformant en une dizaine de minutes environ, en une gelée rouge sombre constituant le caillot qui, dans un deuxième temps, se rétracte, laissant transsuder le sérum.

Phénomène extrêmement banal, la coagulation n'en est pas moins diversement expliquée suivant les auteurs. Pour MORAWITZ et SAHLI elle relève d'un processus chimique dans lequel le thrombogène et la thrombokynase associés aux sels de chaux constituent d'abord la thrombine qui en présence de fibrinogène forme la fibrine. Suivant NOLF et HERRY, au contraire, c'est à un mécanisme physique qu'il faut rattacher la coagulation : le sang possède en propre mais sous forme de suspension colloïdale les sels de chaux toujours indispensables, le thrombogène, le fibrinogène et le thrombozyme analogue au cytozyme de BORDET et DELANGE et à la thrombokynase de MORAWITZ, et ces substances en se précipitant en présence des agents thromboplastiques constituent la fibrine. D'autre part, les expériences de BEDSOM sur le lapin et celles de ROSKAM ont établi que la coagulation était rendue impossible s'il existait des lésions endothéliales des capillaires et une moindre coagulabilité du plasma, aux-

quelles s'ajoute le rôle joué par les plaquettes « agents de l'hémostase spontanée » selon l'expression de GRÉGOIRE — rôle sur lequel nous reviendrons.

Les auteurs allemands ISSEKUTZ et LEINZINGER ont dès 1930 montré que les sels d'or avaient une action anticoagulante *in vitro* des plus marquées. Expérimentant sur la Sanocrysine, le Krysolgan, le Triphal et le Solganal, en solutions à 1 p. 200, ils ont vu que 2 milligrammes de sel ajoutés à 2 cc. de sang ponctionnés de la carotide d'un chien, entravaient nettement la coagulation. Le cyanure d'or et de potassium retarde la coagulation qui de sept minutes passe à dix-huit minutes. Quant au chlorure d'or il agit encore plus fortement que ces autres sels puisque diminuant la coagulabilité en solution à 1 p. 1000, il exerce encore son action anticoagulante en solution à 1 p. 5000.

En France, P. EMILE-WEIL a lui aussi établi la même propriété anticoagulante des sels d'or et nous sommes en partie arrivé à des résultats identiques en employant une méthode différente de celle de cet auteur, méthode que nous allons résumer brièvement.

La Crisalbine en solution isotonique à 4 % additionnée de 5 cc. de sang humain retarde la coagulation de une heure pour cinq gouttes et de 15 heures pour dix gouttes.

Dix gouttes d'Allochrysine provoquent un retard de quarante-huit heures de la coagulation, celle-ci se faisant après sédimentation, le caillot blanc se rétractant mal et le caillot rouge s'émiettant secondairement.

Le Lopion en solution à 5 % rend 2 cc. de sang totalement incoagulables à la dose de deux gouttes.

Cinq à six gouttes d'une solution à 2 % de tryphal empêchent d'une façon absolue 2 cc. de sang de coaguler, alors que deux gouttes occasionnent un retard de deux heures.

Le Solganal A en solution à 4 % et à la dose de deux gouttes rend totalement incoagulables 3 cc. de sang.

Le Krysolgan a, aux mêmes doses, la même action que le Solganal A.

Tous ces produits ayant une chaîne soufrée, P. EMILE-WEIL rechercha si le soufre n'exerçait pas une certaine influence sur cette incoagulabilité, mais devant l'absence de modifications de la coagulation par l'hyposulfite de soude, il rendit l'or seul responsable de l'action anticoagulante.

Nous verrons les restrictions que selon nous il y a à apporter à cette dernière opinion, à la lumière des expériences que nous allons relater.

Un certain nombre de techniques ont été préconisées pour étudier la vitesse et le mode de coagulation du sang. Certaines substances anticoagulantes, oxalate, fluorure, sulfate de soude précipitent le calcium sanguin d'une façon définitive. Le citrate de soude agit bien sur ce calcium mais n'en modifie pas la solubilité, ce qui a pour conséquence de rendre le sang incoagulable immédiatement après la ponction veineuse tout en lui conservant ultérieurement sa faculté de coaguler.

C'est sur cette propriété du citrate de soude qu'est basée la méthode de Marcel BLOCH que nous avons employée.

Dans une éprouvette graduée de 5 cc. contenant 3 cc. de la solution suivante :

Citrate trissodique.....	0 gr. 50
NaCl	3 gr. 50
Eau distillée.....	200 gr.

on verse 1 cc. de sang s'écoulant directement de l'aiguille qui ponctionne la veine et on complète les 5 cc. par du liquide citraté.

D'autre part, dans six tubes à hémolyse stériles, on verse du chlorure de calcium en solution à 0 gr. 50 p. 1000 et du chlorure de sodium à 7 ‰, dans les proportions suivantes :

Tubes	I	II	III	IV	V	VI
NaCl 7 ‰....	4 $\frac{\%}{m^3}$	3 $\frac{\%}{m^3}$ 8	3 $\frac{\%}{m^3}$ 6	3 $\frac{\%}{m^3}$ 4	3 $\frac{\%}{m^3}$ 2	3 $\frac{\%}{m^3}$
CaCl ² 0,5 ‰..		0 $\frac{\%}{m^3}$ 2	0 $\frac{\%}{m^3}$ 4	0 $\frac{\%}{m^3}$ 6	0 $\frac{\%}{m^3}$ 8	1 $\frac{\%}{m^3}$

On verse ensuite dans chaque tube 0 cc. 2 de sang citraté.

La lecture des résultats se fait vingt-quatre heures plus tard, à la température du laboratoire.

Pour étudier l'action des sels d'or sur la coagulabilité, nous avons comparé la réaction du sang témoin à celle du sang où nous avons remplacé le NaCl par des solutions de sels d'or.

Expérimentant sur trois sels, Crisalbine, Allochrysine et Crysiodal, nous avons fait des solutions telles que leur teneur respective en or fut identique ou très approchante, mettant ainsi ces trois produits dans les mêmes conditions d'expérience vis-à-vis de leur pourcentage en or.

La solution intraveineuse de Crysiodal diluée au 1/10 dans du sérum physiologique à 7 ‰ — 9 cc. de sérum et 1 cc. de Crysiodal — contient par centimètre cube :

Or	0 mgr. 0545
Iode	7 mgr.
Cadmium	0 mgr. 00306

Pour avoir la même quantité d'or, il faut faire une solution d'Allochrysine au 1/155 : 1 cc. d'Allochrysine (ampoules de 0 gr. 05) et 154 cc. d'eau physiolo-

gique à 7 ‰. Un centimètre cube de cette solution contient :

Or	0 mgr. 0544
Soufre	0 mgr. 03534

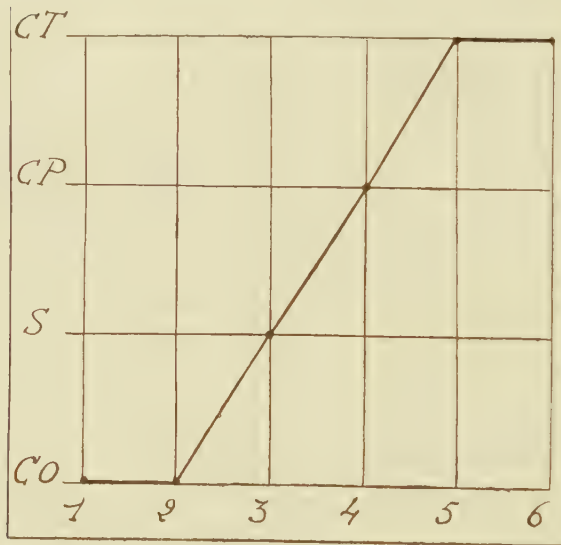
La Crisalbine ayant un pourcentage de 37,45 d'or et de 24,4 de soufre, chaque ampoule de 0 gr. 10 contient donc 37 mg. 45 d'or et 24 mg. 4 de soufre. Nous avons fait deux solutions au 1/20 : 0 gr. 10 de Crisalbine plus 1 cc. 90 de sérum physiologique — solution B — et 0 gr. 10 de Crisalbine plus 1 cc. d'eau distillée — solution A. En partant de ces solutions au 1/20 un centimètre cube d'une solution au 1/345 dans du sérum physiologique contient :

Or	0 mgr. 0542
Soufre	0 mgr. 9353

Les quantités d'or de ces différentes solutions sont donc suffisamment voisines pour pouvoir être équitablement comparées.

Nous avons représenté sous forme de courbes les résultats de nos recherches : en abscisses, le numéro des tubes ; en ordonnées, la coagulation.

Normalement on a :



CO = Coagulation nulle.

S = Seuil.

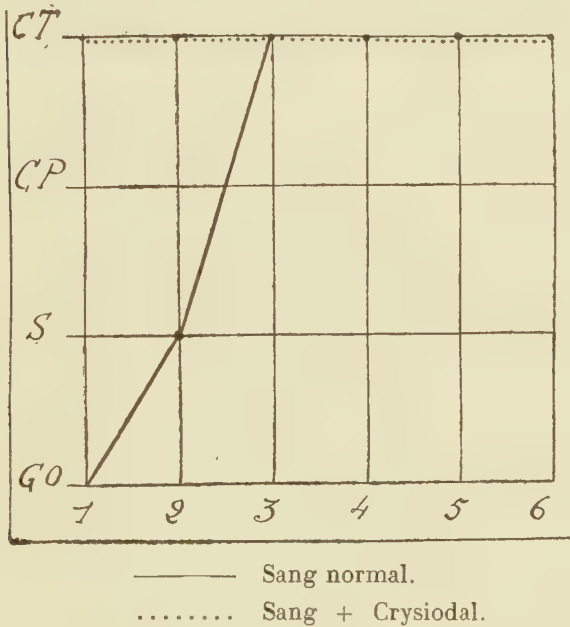
CP = Coagulation partielle.

CT = Coagulation totale.

EXPERIENCE I

Crysiodal au 1/10.

(Sang d'un malade atteint d'un cancer du plancher de la bouche.)



Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité assez importante dans les tubes III, IV, V.
Rétractilité forte dans le tube VI.

2) Sang + Crysiodal.

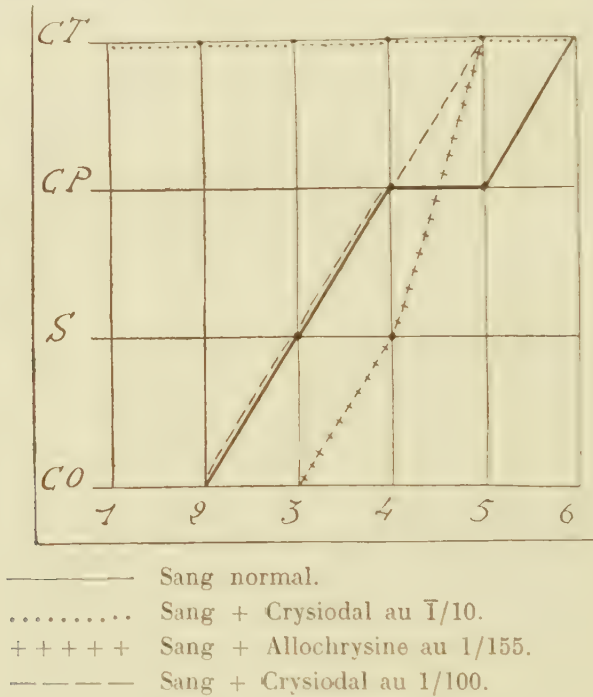
Caillot rond, sédimentant, rétractile dans le tube I.

Rétractilité nulle, très forte hémolyse faisant en quelque sorte passer la coagulation au second plan, dans tous les autres tubes.

EXPERIENCE II

Crysiodal au 1/10 et au 1/100. Allochrysine au 1/155.

(Sang d'une malade atteinte d'un cancer du col de l'utérus).



Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité faible dans le tube VI.

2) Sang + Crysiodal au 1/100.

Rétractilité nulle et très forte hémolyse masquant en partie la coagulation, dans tous les tubes.

3) Sang + Crysiodal au 1/100.

Très légère hémolyse dans tous les tubes.

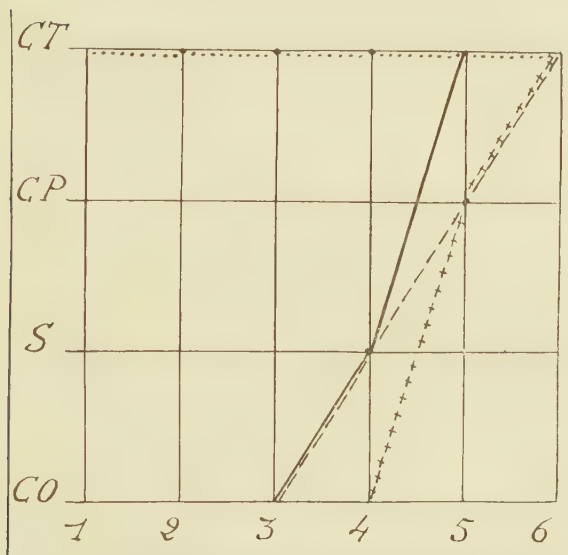
4) Sang + Allochrysine au 1/155.

Rétractilité très faible dans les tubes V et VI.

EXPERIENCE III

Crysiodal au 1/10 et au 1/100. Allochrysine au 1/155.

(Sang d'un cardiaque.)



- Sang normal.
- Sang + Crysiodal au 1/10.
- Sang + Crysiodal au 1/100.
- +++++ Sang + Allochrysine au 1/155.

Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité très forte dans les tubes V et VI.

2) Sang + Crysiodal au 1/10.

Mêmes remarques que précédemment.

3) Sang + Crysiodal au 1/100.

Légère hémolyse dans tous les tubes.

Rétractilité forte dans le tube VI.

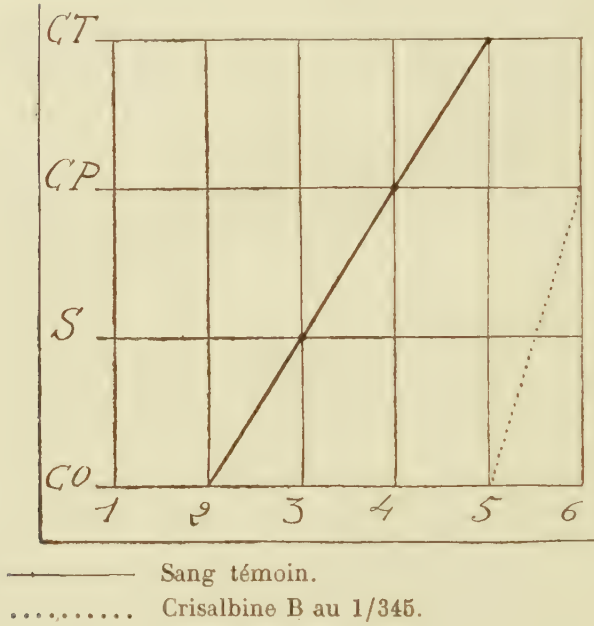
4) Sang + Allochrysine au 1/155.

Rétractilité moyenne dans les tubes V et VI.

EXPERIENCE IV

Crisalbine B au 1/345.

(Sang d'un malade atteint d'adénopathie inguinale.)



Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité faible dans les tubes V et VI.

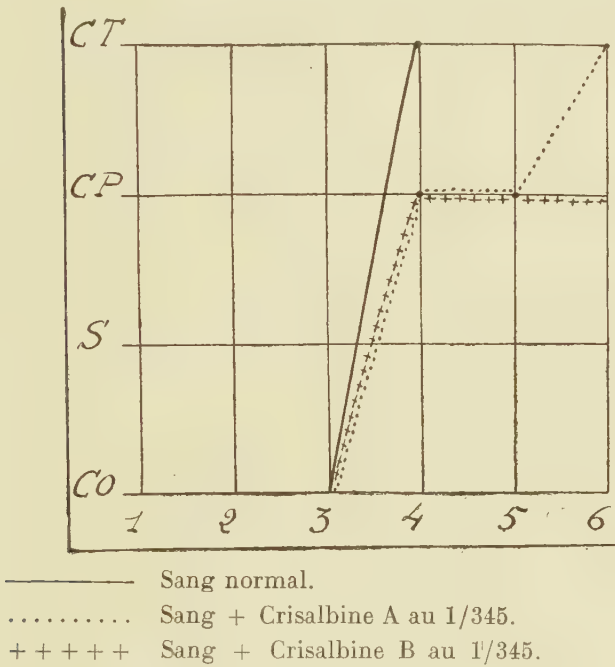
2) Sang + Crisalbine B.

Liquide très légèrement teinté dans le tube VI.

EXPERIENCE V

Crisalbine A et B au 1/345.

(Sang d'un malade atteint d'un cancer du sinus maxillaire.)



Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité très forte dans le tube IV.

Rétractilité faible dans les tubes V et VI.

2) Sang + Crisalbine A et B.

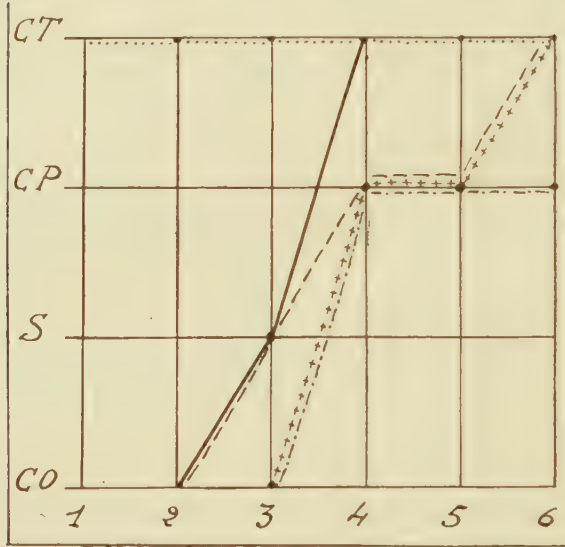
Rétractilité très forte dans le tube IV.

Rétractilité forte dans les tubes V et VI.

EXPERIENCE VI

Crisalbine. Crysiodal. Allochrysine.

(Sang d'une malade atteinte d'un cancer du sein.)



- Sang normal.
- Sang + Crysiodal au 1/10.
- Sang + Allochrysine au 1/155.
- .-.-.- Sang + Crisalbine A au 1/345.
- +++++ Sang + Crisalbine B au 1/345.

Remarques : 1) Sang témoin :

Très forte rétractilité dans les tubes IV, V, VI.

2) Sang + Crysiodal au 1/10.

Mêmes remarques que dans les expériences précédentes.

3) Sang + Allochrysine au 1/155.

Rétractilité très forte dans les tubes IV, V, VI.

4) Sang + Crisalbine A au 1/345.

Très forte rétractilité dans les tubes IV, V, VI.

Liquide très légèrement teinté.

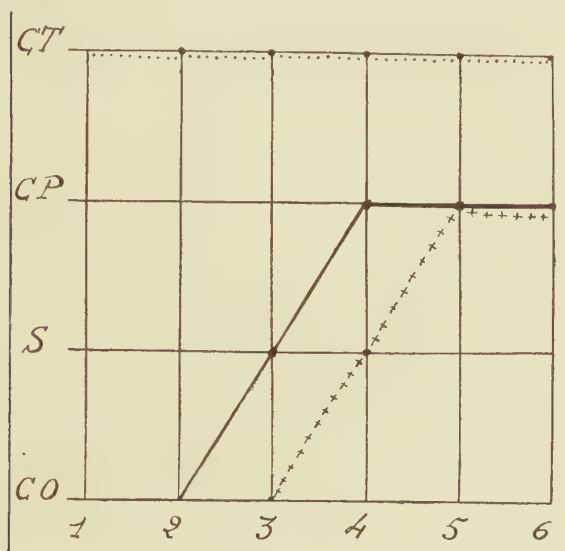
5) Sang + Crisalbine B au 1/345.

Mêmes remarques que pour la crisalbine A.

EXPERIENCE VII

Crysiodal au 1/10 et Allochrysine au 1/155.

(Sang d'un malade atteint d'un cancer du maxillaire.)



———— Sang normal.

..... Sang + Crysiodal au 1/10.

+++++ Sang + Allochrysine au 1/155.

Remarques : 1) Sang témoin :

Rétractilité faible dans le tube IV, nulle dans le tube V, forte dans le tube VI.

2) Sang + Crysiodal au 1/10.

Mêmes remarques que dans les expériences précédentes.

3) Sang + Allochrysine au 1/155.

Rétractilité très faible dans les tubes V et VI.

De ces expériences *in vitro*, il résulte que les sels d'or que nous avons étudiés n'exercent pas tous la même action sur la coagulabilité, la Crisalbine et l'Allochryrine l'affaiblissant, le Crysiodal l'exagérant.

Cette propriété du Crysiodal nous a paru constante, nous l'avons retrouvée dans toutes nos expériences, et d'autre part extrêmement puissante puisque la coagulation a été totale chaque fois dans tous les tubes, même vis-à-vis d'un sang coagulant mal, comme celui de l'expérience VII. Par contre, la rétractilité du caillot peut être considérée comme nulle. HAYEM et BENSAUDE, LE SOURD et PAGNIEZ pensent que l'irrétactilité est en général due à une lésion des plaquettes, nous n'avons pas vérifié le fait *in vitro*, mais nous verrons plus loin que les lésions que nous avons observées au niveau de la moelle osseuse des animaux auxquels nous avons injecté du Crysiodal, semblent apporter un argument nouveau en faveur de cette thèse.

Il est une autre constatation très importante, sur laquelle nous nous appesantirons en étudiant la résistance globulaire et que nous nous bornons simplement à signaler ici : la destruction considérable des globules rouges lorsqu'ils sont mis en présence de Crysiodal, l'hémolyse paraissant en quelque sorte dépasser la coagulation.

Si, au contraire, au lieu de solutions au 1/10, on utilise des solutions au 1/100, comme dans les expériences II et III, on voit que la coagulation se fait d'une façon pratiquement identique à celle du sang témoin. La rétractilité est légèrement diminuée et les tubes ne sont que faiblement teintés par le liquide d'hémolyse.

In vitro, le Crysiodal a donc une triple action : hypercoagulante, hémolysante et antirétractile.

La Crisalbine et l'Allochryrine semblent au contraire exercer une action anticoagulante assez nette, la coa-

gulation étant toujours en retard d'un ou de plusieurs tubes par rapport au sang témoin. La rétractilité du sang crisalbiné est augmentée alors que l'Allochrysine a une action inverse. Quant aux quelques traces d'hémolyse que nous avons observées avec le thiosulfate, elles sont inconstantes et contradictoires et il est impossible d'en tirer des conclusions.

Nous sommes donc en définitive arrivé à des résultats comparables à ceux de LEINZINGER et ISSEKUTZ et de P. EMILE-WEIL, sauf en ce qui concerne le Cryoidal, que du reste ces auteurs n'avaient pas étudié. Toutefois nous pensons qu'on ne peut attribuer cette propriété anticoagulante à l'or seul étant donné que dans les trois sels expérimentés la quantité d'or restait identique et la réaction étant inversée pour l'un d'eux. Si l'hyposulfite de soude seul ne modifie pas la coagulation, comme l'a constaté P. EMILE-WEIL, il ne s'ensuit peut-être pas automatiquement que l'association soufre et or ne puisse la modifier. Les propriétés congestives du soufre sont bien connues. COLBERT et PIGEON font du soufre contenu dans l'Allochrysine la cause des épistaxis qu'ils ont observées et « contre-indiquent le traitement chez certains hémoptoïques ». LANGÉNIEUX, dans sa thèse, rappelle que les tuberculoses évolutives constituent une contre-indication formelle au traitement hydro-minéral par les eaux sulfureuses et RATHERY écrit dans son article du *Traité de Thérapeutique* : « Le soufre provoque une vaso-dilatation qui peut aller jusqu'à la congestion et même à l'hémoptysie ». L'hyperthiémie s'observe dans certaines tuberculoses cavitaires, dans des processus hémolytiques, des purpuras. Il est vrai d'autre part qu'il y a carence de soufre chez les tuberculeux et, suivant LOEPER et BORY, c'est dans ce fait qu'il faut sans doute rechercher l'origine des médications soufrées em-

ployées contre la tuberculose : les vapeurs de soufre, l'hydrogène sulfuré intrarectal, la cure aux Eaux-Bonnes et peut-être l'ail qui agirait sous forme de sulfure d'allyle. « TWEDDEL, écrivent ces auteurs, sur 11.000 travailleurs en contact avec l'anhydride sulfureux n'a trouvé que 22 cas de tuberculose... et ARLOING, LANGERON et RICARD ont pu montrer qu'à la suite du traitement par le soufre colloïdal la sensibilité à la tuberculine est diminuée. »

Quant au Crysiodal, tient-il sa propriété hypercoagulante de l'iode ou du cadmium ou des deux à la fois ? L'iode a aussi des vertus congestives, notamment sous forme d'iodure, qui ont fait restreindre son emploi dans le traitement de la tuberculose, et c'est également une substance coagulante.

La détermination de l'agent chimique qui dans ces sels provoque les troubles sanguins est donc difficile, l'action du soufre et de l'iode étant fort complexe et même paradoxale ; il nous semble que la théorie de FELDTE qui explique l'effet favorable de l'aurothérapie par la présence de « molécules agissantes » associées à l'or, donnerait une réponse satisfaisante à un problème qui est en même temps une constatation expérimentale : à quantité d'or égale, deux produits soufrés sont anticoagulants, un produit iodé contenant du cadmium est hypercoagulant, le soufre, l'iode et le cadmium jouant alors le rôle de véritables catalyseurs.

CHAPITRE V

Action des sels d'or *in vivo* sur la coagulabilité

Le fait qu'un médicament exerce *in vitro* une influence bien déterminée sur l'organisme n'implique pas nécessairement qu'il aura la même action *in vivo* : le citrate de soude anticoagulant *in vitro* et couramment utilisé comme tel dans la transfusion sanguine est employé comme antihémorragique en injections intraveineuses. C'est pourquoi nous avons recherché si les réactions que nous avons observées *in vitro* s'accordaient avec celles qui se font chez l'animal, mais il nous a été malheureusement impossible de poursuivre cette étude d'une façon aussi systématique et nous avons dû restreindre nos expériences à un nombre limité qui en atténue la signification. D'autre part, notre but a été d'essayer de mettre en lumière l'influence des trois sels d'or sur la coagulabilité en nous plaçant dans les mêmes conditions que celles réalisées par la thérapeutique journalière, aussi n'est-il pas question de solutions à titres variés et arbitraires tendant à obtenir une quantité d'or identique pour chaque sel. Par ailleurs, pour des raisons d'expérimentation nous avons été obligé de travailler sur des lapins et sur des cobayes, auxquels nous avons injecté des doses d'or en fonction de leur tolérance.

Les auteurs allemands ISSEKUTZ et LEINZINGER ont

les premiers montré que chez le chat, quand on injecte à une dose mortelle du chlorure d'or dans le torrent circulatoire, le sang cardiaque ne coagule plus. Coagulant normalement en 2 minutes 35 secondes, le temps de coagulation monte à 4 minutes après injection de 23 milligrammes, à 13 minutes après 70 milligrammes et après 93 milligrammes le sang est incoagulable et l'animal meurt.

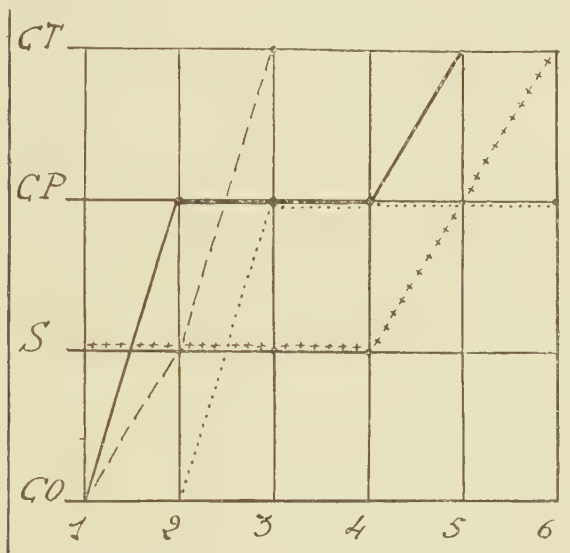
P. EMILE-WEIL ayant constaté que les sels d'argent rendaient le sang incoagulable *in vitro* et *in vivo* ne put mettre en évidence l'incoagulabilité par les sels d'or *in vivo*. Seul le Solganal A injecté à la dose de 0 gr. 40 dans les veines d'un lapin de 1.500 grammes, rend incoagulable le sang qui reste liquide au bout de vingt-quatre heures et ne se prend en caillot que quarante-huit heures après. Cet auteur injectant au lapin 0 gr. 50 et 0 gr. 75 d'Allochrysine ou de Crisalbine tue l'animal sans produire de troubles sanguins.

Dans les expériences dont nous allons exposer les résultats et pour lesquelles nous avons utilisé la méthode de Marcel Blocu précédemment décrite, nous verrons quelles perturbations la Crisalbine, l'Allochrysine et le Crysiodal apportent à la coagulabilité sanguine.

EXPERIENCE I

Crisalbine. — Lapin.

Nous avons injecté le sel dans la veine marginale de l'oreille et pris le sang dans le cœur.



- Sang normal, avant toute injection.
Rétractilité très forte dans les tubes V et VI,
nulle dans tous les autres tubes.
- (9 mars 1933). Une demi-heure après l'injection
de 1 cm³ de la solution suivante :
Crisalbine 0 gr. 10
Eau distillée 5 cm³
soit 0 gr. 02 de produit actif.
Rétractilité dans les tubes III, IV, V et VI.
- +++++ (20 mars 1933). Une demi-heure après l'injection
de 1 cm³ de la solution précédente :
Rétractilité dans le tube VI seulement.
- — — — (1^{er} avril 1933). Recherche de la coagulabilité
sans nouvelle injection.
Rétractilité dans les tubes III, IV, V et VI.

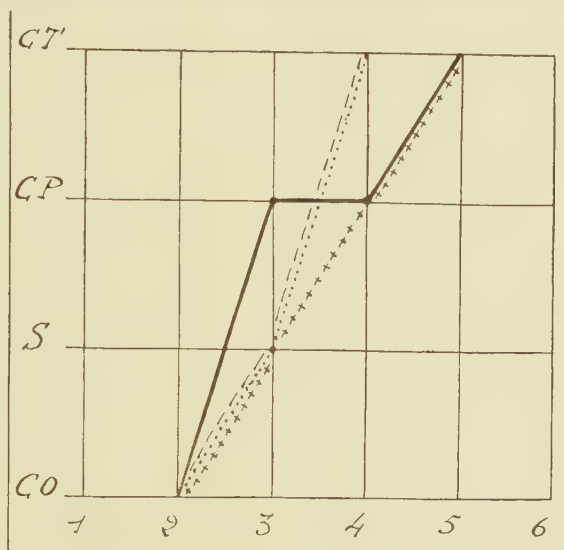
La crisalbine chez un sujet neuf paraît exercer une influence anticoagulante très nette très peu de temps après l'injection et cette propriété n'est pas une réaction locale, mais générale, puisque l'injection a été périphérique et la prise de sang intracardiaque. Onze jours après, dans les mêmes conditions d'expérience, le sang coagule mieux qu'après la première injection mais moins bien, semble-t-il, qu'avant tout traitement.

Enfin, après une nouvelle période de repos de onze jours, la coagulabilité est considérablement augmentée. Il nous paraît logique de voir dans ces variations des courbes une manifestation de la défense de l'organisme tendant à contrebalancer des effets dangereux par une réaction d'abord timide puis violente, ces deux derniers faits pouvant correspondre, le premier à un phénomène d'accoutumance, le second à une offensive de l'économie.

EXPERIENCE II

Allochrysine. — Lapin.

Injectons intramusculaires et prises de sang intracardiaques.



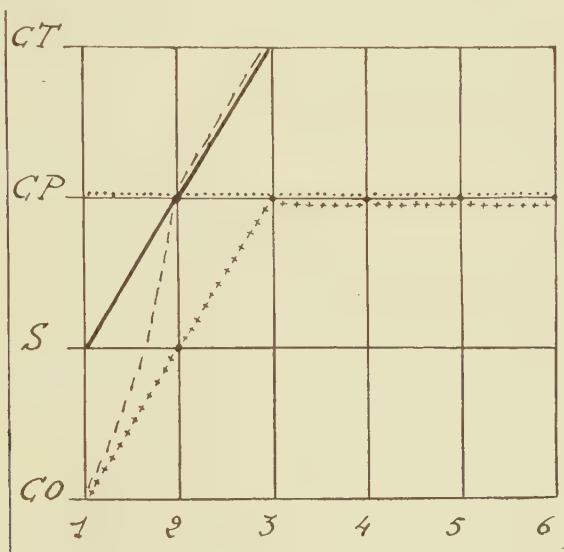
- Sang normal, avant toute injection.
 Rétractilité très forte dans les tubes V et VI.
 Rétractilité nulle dans les autres tubes.
 (21^e mars 1933). Injection de 1 cm³ d'allochrysine (ampoule de 0 gr. 10).
- (22 mars 1933).
 Rétractilité extrêmement forte dans les trois derniers tubes.
 (23 mars 1933). Injection de 1 cm³ d'allochrysine (ampoule de 0 gr. 10).
 (27 mars 1933). Injection de 0 cm³ 5, d'allochrysine (ampoule de 0 gr. 10).
- +++++ (28 mars 1933).
 Rétractilité moyenne dans les deux derniers tubes.
- (31 mars 1933).
 Rétractilité très forte dans les trois derniers tubes.

La lecture de ces courbes n'est pas très démonstrative. Le sang ne coagule moins bien qu'après trois injections d'allochrysine faites en sept et quatre jours, après la dernière dose la courbe est identique à celle qui suivait la première injection.

EXPERIENCE III

Crysiodal intraveineux. — Lapin.

Injections dans la veine marginale de l'oreille, prises de sang intracardiaques.

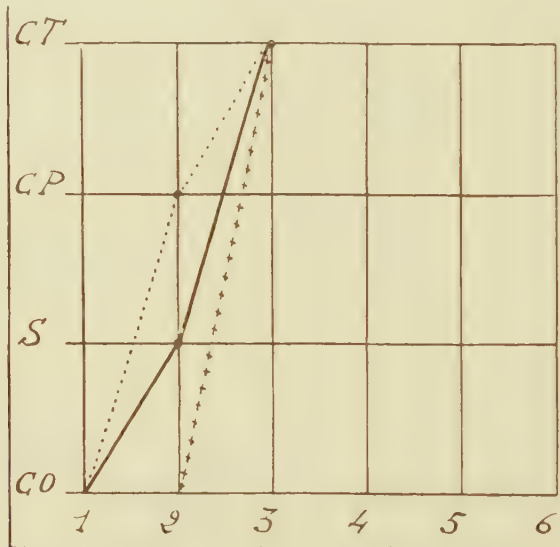


- Sang normal, avant toute injection.
 Rétractilité faible dans le tube II.
 Rétractilité très forte dans les tubes III, IV, V.
 Rétractilité extrêmement forte dans le tube VI.
 (18 mars 1933). Une demi-heure après l'injection de 1 cm³ de crysiodal I.V.
 Rétractilité moyenne dans le tube II.
 + + + + + (20 mars 1933). Recherche de la coagulabilité sans nouvelle injection.
 Rétractilité forte dans le tube IV.
 Rétractilité très faible dans le tube V.
 Rétractilité nulle dans le tube VI : liquide rosé.
 (21 mars 1933). Injection de 1 cm³ de crysiodal I.V.
 (28 mars 1933). Injection de 2 cm³ de crysiodal I.V.
 — — — — (31 mars 1933).
 Rétractilité forte dans le tube III.
 Rétractilité totale dans les tubes IV, V, VI.

EXPERIENCE IV

Crysiodal intramusculaire. — Cobaye (N° 75).

Injections intramusculaires et prises de sang intracardiales.



- Sang normal avant toute injection.
Rétractilité totale dans les tubes V et VI.
- Une demi-heure après l'injection de 1 cm³ de
crysiodal I.M.
Rétractilité forte dans le tube III.
Rétractilité totale dans les trois derniers tubes.
- + + + + + Cinq jours plus tard sans nouvelle injection.
Rétractilité très forte dans les quatre derniers
tubes.

Dans cette dernière expérience, le Crysiodal ne semble que diminuer légèrement la coagulabilité et longtemps après l'injection. Il n'y a pas lieu selon nous d'en tirer des conclusions fermes étant donné le faible écart qui existe entre les deux courbes. Toute autre est la réaction du sang de lapin vis-à-vis du Crysiodal intraveineux.

Autant les modifications de la coagulabilité après quelques injections intramusculaires de sel d'or, Allochryesine ou Crysiodal, sont peu nettes, autant elles se manifestent d'une façon éclatante après les injections intraveineuses. Une demi-heure seulement après l'injection de 1 cc. de Crysiodal le sang a déjà notablement perdu son pouvoir coagulant et deux jours plus tard cette déficience s'est considérablement accentuée. Continuant à injecter de l'or à l'animal jusqu'à totaliser 4 cc., nous constatons que, le treizième jour de l'expérience, le sang a récupéré en grande partie sa faculté de coaguler.

Nous observons avec le Crysiodal intraveineux le même processus d'hypocoagulabilité puis d'hypercoagulabilité qu'avec la Crisalbine. Outre l'intérêt que présente l'inversion de la réaction *in vitro* et *in vivo* pour le Crysiodal, il nous semble qu'on peut tirer de ces faits expérimentaux une conclusion pratique, c'est-à-dire qu'un sel d'or lancé dans le torrent circulatoire provoque chez l'organisme qui le reçoit une hypocoagulabilité rapide à marche ascendante mais ne dépassant pas un certain seuil au delà duquel l'organisme en quelque sorte reprend ses droits.

Par ailleurs, la rétractilité suit de très près la coagulation, augmentant ou diminuant avec elle. HAYEM et BENSUADE, LE SOURD et PAGNIEZ sont d'avis, comme nous l'avons dit, qu'il y a lieu d'établir une relation étroite entre l'irrtractilité et la plaquettolyse, « la ré-

traction étant rigoureusement proportionnelle au nombre des plaquettes », et d'autre part DOYON fait observer que chez les oiseaux, dont le sang ne contient pas de plaquettes, le caillot ne se rétracte jamais, de même que le caillot de plasma humain.

Ces plaquettes, J.-H. WRIGHT, en 1906, en découvrit l'origine osseuse ayant constaté que « les mégacaryocytes granuleux, dit Roger, émettent parfois de véritables pseudopodes dans lesquels la partie granuleuse de leur corps cellulaire se propage. Ces granulations peuvent se grouper en petits amas ayant l'aspect des globulins ou plaquettes sanguines ». FERRATA et WEGRIEW, RINALDI, CÉSARIS DEMEL observèrent le même phénomène et les travaux de J. FIRKET, de LE SOURD et PAGNIEZ, d'OZATA, de NAEGELI, de GAZETTI, etc., en furent autant de confirmations nouvelles. A ce fait bien établi, il en est un autre, celui du rôle joué par les plaquettes dans la coagulation. A part ACHARD et AYNAUD, pour qui « les plaquettes sont plutôt les témoins que les agents de la coagulation », on pense généralement que l'opinion contraire est la vraie. MOSEN a montré qu'elles accélèrent la coagulation parce que productrices de cytozème. HAYEM, BIZZOZERO, EBERTH et SCHIMMELBUSCH, LOEB ont établi qu'elles entraînent pour la plus grande part dans la constitution du clou hémostatique. Enfin, parmi tant d'autres auteurs, C. K. et K. R. DRINKER ont fait les expériences suivantes : lavant les vaisseaux de la moelle avec une solution oxalatée, le liquide de lavage ne fait pas coaguler le fibrinogène, mais si cette solution est remplacée par de l'eau salée il y a destruction des prolongements des mégacaryocytes qui sont entraînés par le liquide de lavage et apparition de prothrombine. Le thrombogène est donc élaboré non seulement par la rate et le foie mais aussi par la moelle osseuse et par

les mégacaryocytes de cette moelle qui sont à l'origine des plaquettes. A toutes ces preuves on peut encore ajouter celle fournie par la réalisation expérimentale du purpura hémorragique au moyen de l'injection chez le cobaye (T. WATABIKI) et chez le lapin (ROSKAM, LE SOURD et PAGNIEZ, ACHARD et AYNAUD), de sérum anti-plaquette.

Devant les troubles de la coagulabilité provoqués par les sels d'or, que nous avons été à même d'observer, et devant le rôle si important joué par les plaquettes dans l'aptitude du sang à coaguler, nous avons été amené tout naturellement à rechercher s'il existait des lésions susceptibles d'expliquer ces troubles et tout particulièrement des lésions de la moelle osseuse.

Pour l'étude histologique des altérations de la moelle osseuse, la technique suivante a été employée :

Décalcification lente par l'acide trichloracétique à 5 % d'os longs (fémurs), puis inclusion à la paraffine. Les colorations ont été faites à l'hématoxyline de HANSEN érythrosine-safran et par la méthode de Dominici à l'éosine orange bleu de toluidine. Nous regrettons de n'avoir pas employé la méthode des empreintes qui eût pu donner des documents plus aptes à une étude cytologique précise.

Par cette technique la moelle osseuse de deux cobayes et de trois lapins a été examinée en comparant évidemment les résultats avec ceux donnés par l'étude d'animaux témoins normaux, tous ces sujets ayant été sacrifiés par rupture de la colonne vertébrale. Le faible nombre des animaux examinés oblige à une certaine prudence quant à l'interprétation des résultats qui, néanmoins, présentent un intérêt non négligeable puisqu'ils ont montré d'une façon constante, dans les cinq cas examinés, des lésions électives superposables.

1. — Altérations de la moelle osseuse chez le cobaye

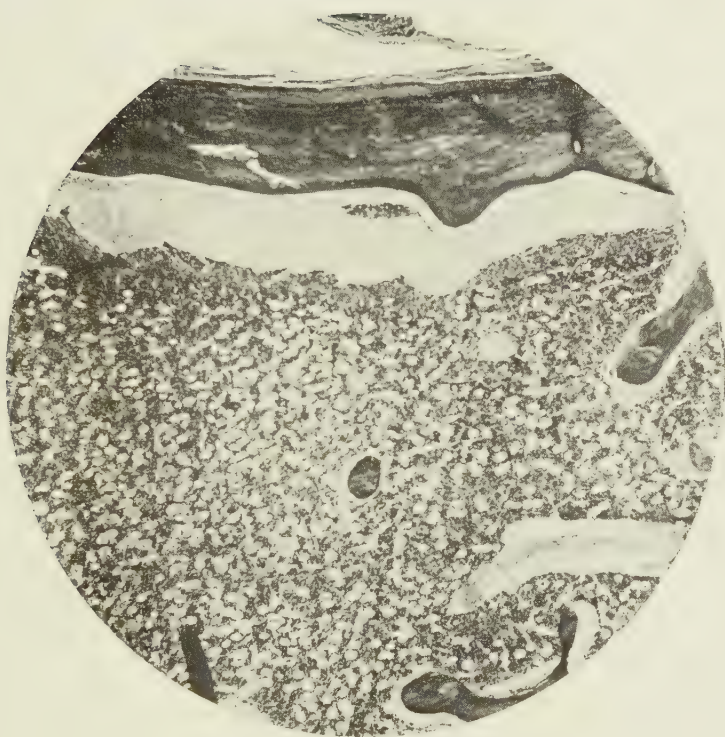
1° COBAYE N° 72.

Cet animal reçut à cinq jours d'intervalle trois injections de 1 cm³ de crysiodal intramusculaire chacune et fut sacrifié cinq jours après la dernière injection. A l'examen à la loupe ou à un faible grossissement, le premier phénomène qui attire l'attention est une densification de la substance médullaire : les cellules adipeuses font presque entièrement défaut aussi bien au niveau de la diaphyse que des épiphyses. On est en présence d'un tissu homogène très lymphoïde.

A cette première lésion, il convient d'ajouter une augmentation considérable du nombre des mégacaryocytes, augmentation qui atteint environ le quadruple du nombre des mégacaryocytes de l'animal normal.

Un examen cytologique plus précis de ces éléments permet de mettre en évidence des altérations dégénératives intenses. En effet, 80 % environ des mégacaryocytes sont manifestement anormaux. Un grand nombre sont en pycnose, d'autres présentent une fragmentation de leur noyau avec hyperchromatophilie. Cette caryorhexis est le plus souvent très intense et paraît aboutir à une caryolyse complète de nombreux mégacaryocytes.

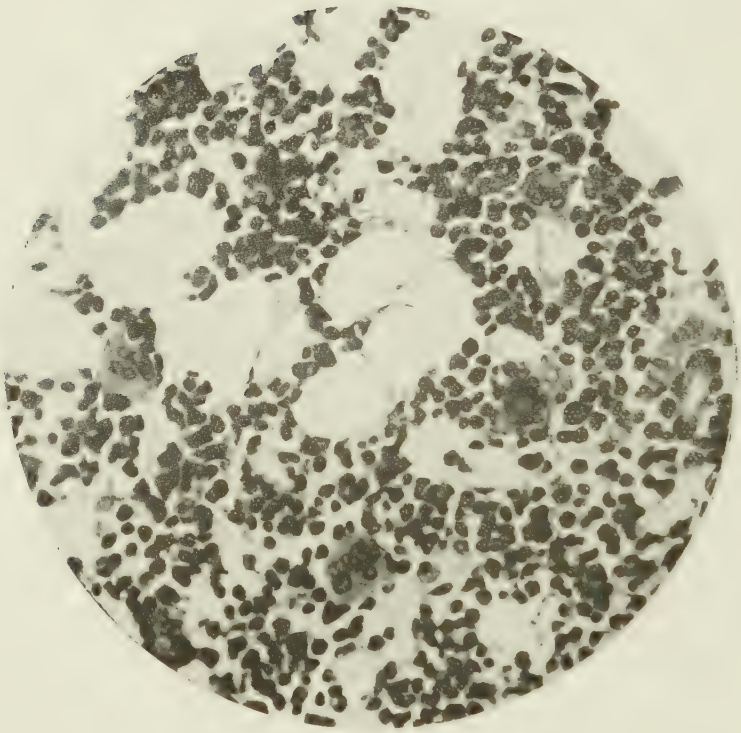
COBAYE TÉMOIN.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 1. — Moelle osseuse. Faible grossissement : 45 = 1.

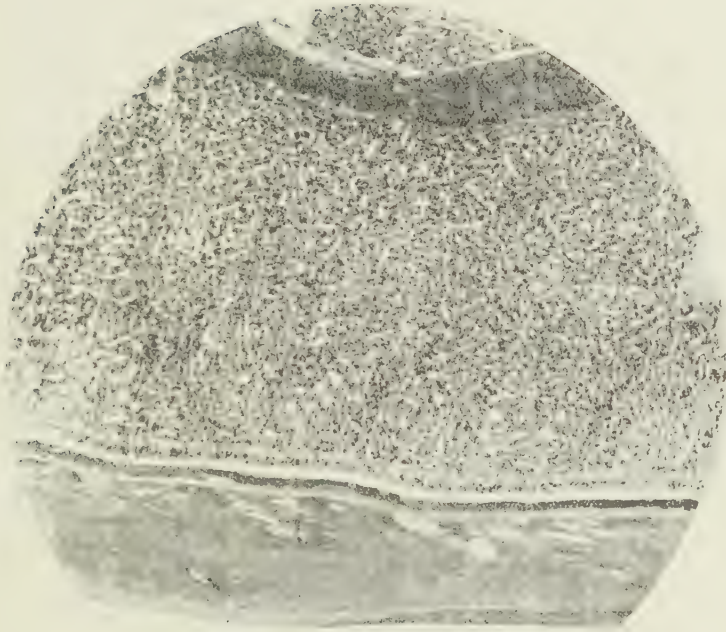
COBAYE TÉMOIN.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 2. — Moelle osseuse grossie 600 fois.

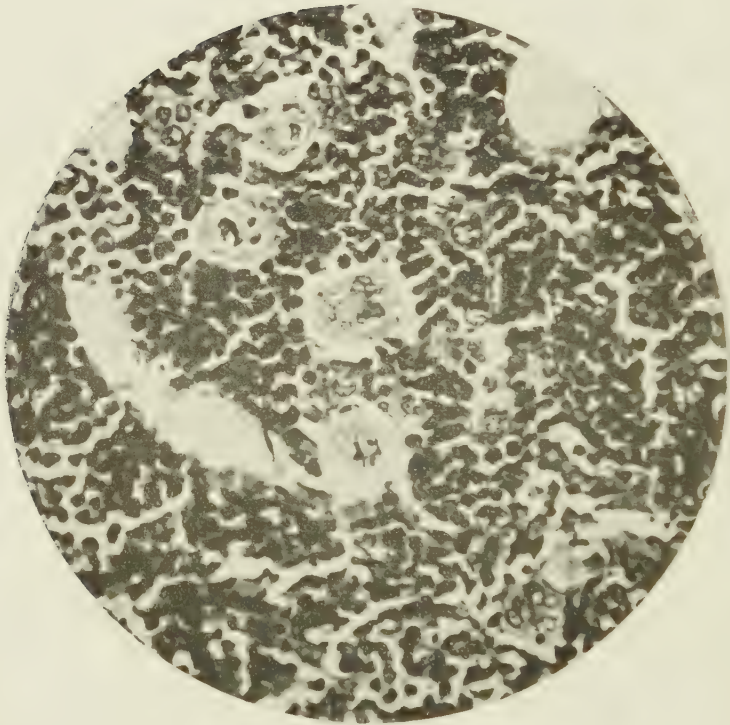
COBAYE N° 75.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 3. — Moelle osseuse grossie 45 fois.

COBAYE N° 75.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 4. — Moelle osseuse grossie 600 fois.

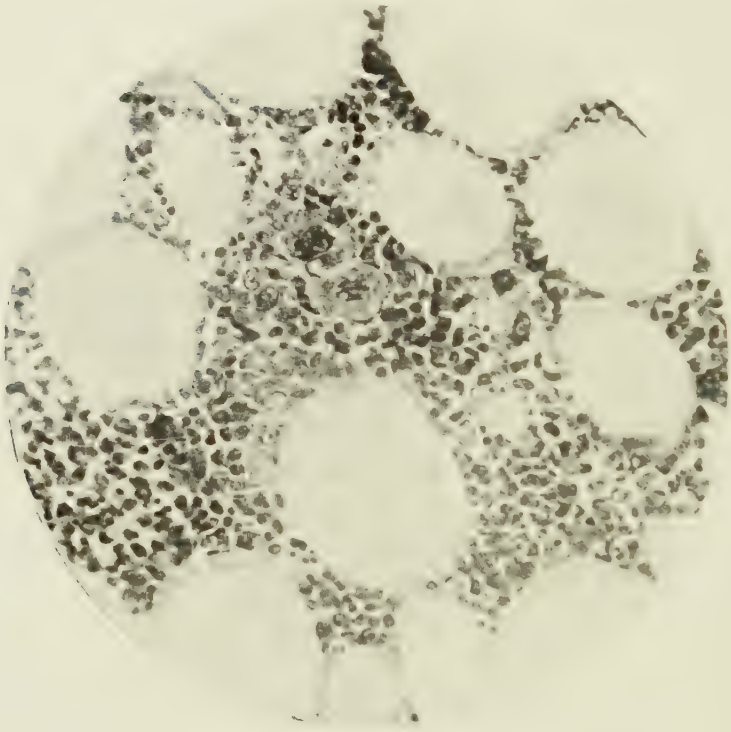
LAPIN TÉMOIN.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 5. — Moelle osseuse grossie 600 fois.

LAPIN TRAITÉ PAR L'ALLOCHRYSINE.



(Cliché Institut Cancer, Paris.)

FIG. 6. — Moelle osseuse grossie 600 fois

2° COBAYE N° 75.

Les lésions sont entièrement superposables à celles du cobaye précédent :

Densification de la substance médullaire aussi complète.

Augmentation analogue des mégacaryocytes.

Seules les altérations dégénératives des cellules de Bizzozero paraissent un peu différentes en ce sens qu'elles sont moins intenses et n'atteignent que 50 % du nombre total des éléments.

Peut-être n'est-il pas inutile de rappeler que ce cobaye ne reçut qu'une seule injection de 1 cm³ de crysiodal intramusculaire.

2. — Altérations de la moelle osseuse chez le lapin

1° LAPIN TRAITÉ PAR LA CRISALBINE.

2° LAPIN TRAITÉ PAR LE CRYSIODAL.

3° LAPIN TRAITÉ PAR L'ALLOCHRYSINE.

Ce sont ces animaux qui nous ont servi pour l'étude de la coagulabilité et de la résistance globulaire in vivo ; les doses de sel reçues sont indiquées à ces différents chapitres.

Dans ces trois cas et par comparaison avec des lapins témoins, les lésions se sont montrées identiques. Elles présentent de grandes analogies avec les lésions trouvées chez le cobaye. Néanmoins, nous n'avons pas vu de densification de la moelle osseuse qui reste criblée de nombreux alvéoles adipeux. Les autres lésions, par contre, sont en tous points superposables :

augmentation du nombre des mégacaryocytes dans des proportions assez considérables bien que moins élevées que chez le cobaye, altérations dégénératives intenses des mégacaryocytes : pycnose, caryorhexis, caryolyse.

En résumé, il ressort qu'il existe d'une façon constante une augmentation du nombre des mégacaryocytes avec lésions dégénératives intenses de ces cellules, quand on soumet un animal à un traitement aurique, qu'il s'agisse de crisalbine, d'allochrysine ou de crysiodal.

Le parallélisme de ces lésions histologiques et des troubles de la coagulabilité tendrait donc à confirmer l'hypothèse de Franck, pour lequel l'incoagulabilité sanguine est proportionnelle à la déficience de la fonction plaquetto-gène des mégacaryocytes. Il est vrai que connaissant la fixation de l'or sur le tissu réticulo-endothélial de la rate, on peut également admettre comme vraie la théorie de Kaznelson fondée sur la fonction thrombocytolytique de cet organe. Quoi qu'il en soit, on réalise dans les deux cas l'un des facteurs de l'incoagulabilité du sang.

Cette atteinte profonde de l'organisme par l'or n'est du reste pas spéciale à ce métal, on l'observe aussi avec l'arsenic — FRANCIS P. MAC CARTHY et R. WILSON Jr. ont publié récemment une excellente étude d'ensemble des purpuras arsenicaux, « anaphylactoides » selon ces auteurs — avec le bismuth, les substances radio-actives et les rayons de Roëntgen, comme l'ont montré PLA et BENNATI qui, parlant de « l'inhibition du rôle hématopoïétique de la moelle osseuse », écrivent : « Certains facteurs agissent de préférence sur l'érythropoïèse, donnant des anémies aplastiques, d'autres sur la plaquettopoïèse (comme on le voit dans les cas de purpuras thrombopéniques) ou encore sur la formation des leucocytes granuleux. »

CHAPITRE VI

Action des sels d'or in vitro sur la résistance globulaire

Les globules rouges dans le sang vivant conservent leur forme et leur teneur en hémoglobine parce qu'ils se trouvent en milieu isotonique ; que cet équilibre soit détruit en diminuant la concentration en chlorure de sodium, les globules rouges seront eux aussi détruits, il y aura hémolyse.

En réalité, on peut hémolyser des hématies avec les substances les plus variées : acides, alcalis, saponine, bile, hémolysines bactériennes, etc., mais en pratique on recherche communément la résistance globulaire par rapport à des solutions salines dont les concentrations vont en décroissant : pour un certain taux de NaCl, les globules restent intacts — hémolyse minima — alors que pour un autre taux il y a laquage des globules — c'est l'hémolyse maxima, toute l'hémoglobine étant diffusée. Cette hémolyse maxima s'observant dans toute son ampleur quand on met en présence des hématies et de l'eau distillée, on conçoit aisément dès lors que, au fur et à mesure que la quantité de NaCl augmentera, les globules résisteront davantage.

Nous avons employé la technique d'Et. MAY, après avoir, suivant la méthode de WIDAL, ABRAMI, CHAUFFARD, déplasmatisé les globules.

4 cm³ de sang sont reçus directement de la veine dans un tube à centrifuger contenant 5 cm³ de la solution anticoagulante isotonique suivante :

Oxalate de potassium.....	0 gr. 50
NaCl	0 gr. 90
Eau distillée.....	200 gr.

Après une première centrifugation, on fait un triple lavage des globules dans de l'eau physiologique à 0,7 %, suivi chaque fois d'une nouvelle centrifugation.

D'autre part, dans une série de tubes à hémolyse stériles, on dispose les quantités suivantes de sérum physiologique et d'eau distillée — quantités exprimées en centièmes de centimètre cube :

Tubes	Sérum à 0,7 %	Eau distillée
I	44	96
II	48	92
III	52	88

et ainsi de suite pour les tubes suivants, de façon à compléter à 140. Puis on met dans chaque tube une goutte de purée globulaire.

L'hémoglobine diffusant de moins en moins avec l'augmentation de sérum physiologique, il s'ensuit une différence dans la coloration que l'on apprécie avec une échelle colorimétrique.

On prépare d'abord une hémolyse totale en ajoutant six gouttes de purée globulaire à 8 cm³ d'eau distillée. On verse ensuite dans dix tubes à hémolyse des quantités données d'eau distillée et de la solution hémolysée totalement :

Tubes	Eau distillée	Hémolyse totale
I	126	14
II	112	28
III	98	42

etc., de manière à compléter à 140. L'unité exprime le centième de centimètre cube.

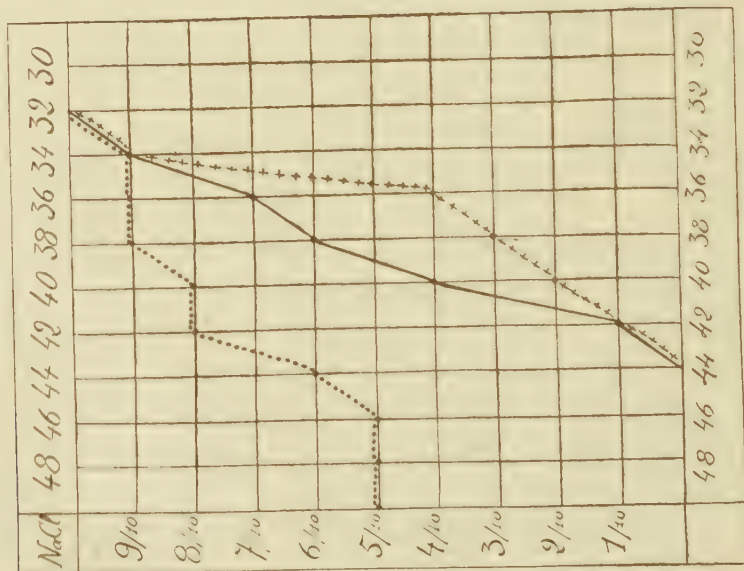
La lecture se fait vingt-quatre heures plus tard à la température du laboratoire.

Pour étudier l'action des sels d'or, il nous a simplement suffi de remplacer l'eau physiologique par des solutions de crysiodal, de crisalbine et d'allochrysine. Nous avons, comme dans nos recherches sur la coagulabilité, fait une étude comparative de ces trois produits auriques avec des solutions de crysiodal au 1/10, de crisalbine au 1/345, d'allochrysine au 1/155, de façon que les quantités d'or soient identiques pour chacun d'eux.

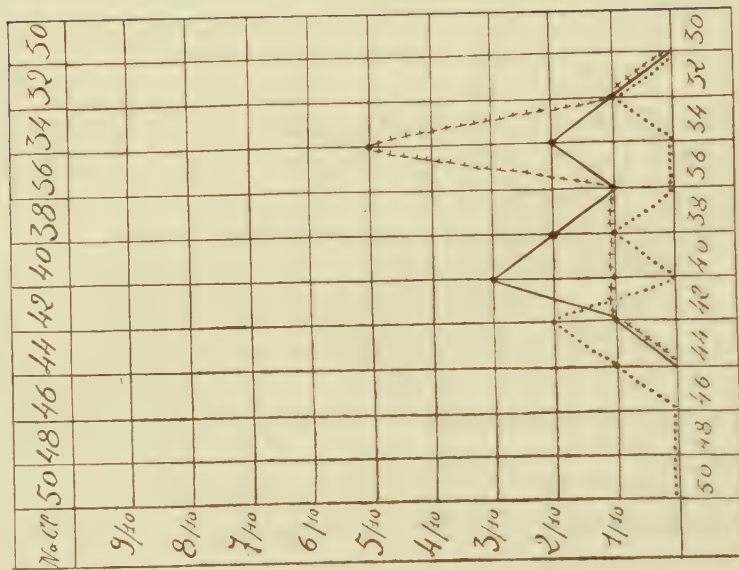
EXPERIENCE I

(Crysiodal au 1/10 et au 1/100)

Sang d'un malade atteint d'un cancer du plancher de la bouche.



Courbe de l'hémolyse



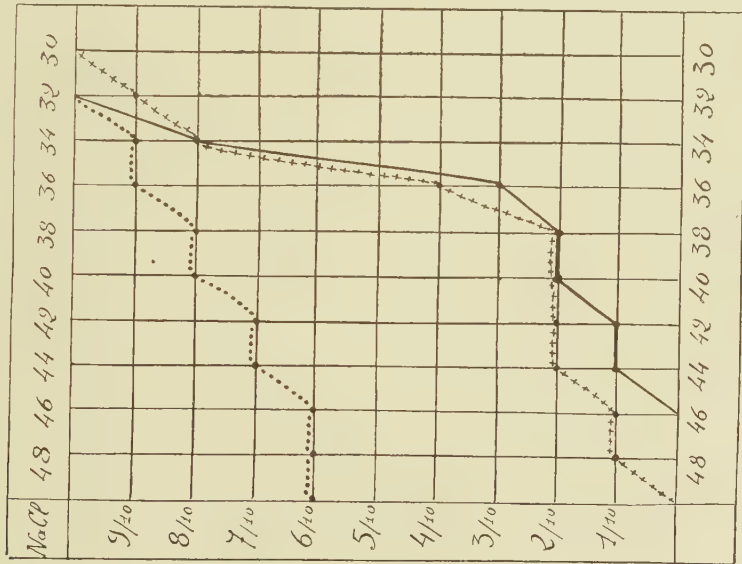
Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

— Sang témoin Sang + crysiodal au 1/10
+++++ Sang + crysiodal au 1/100.

EXPERIENCE II

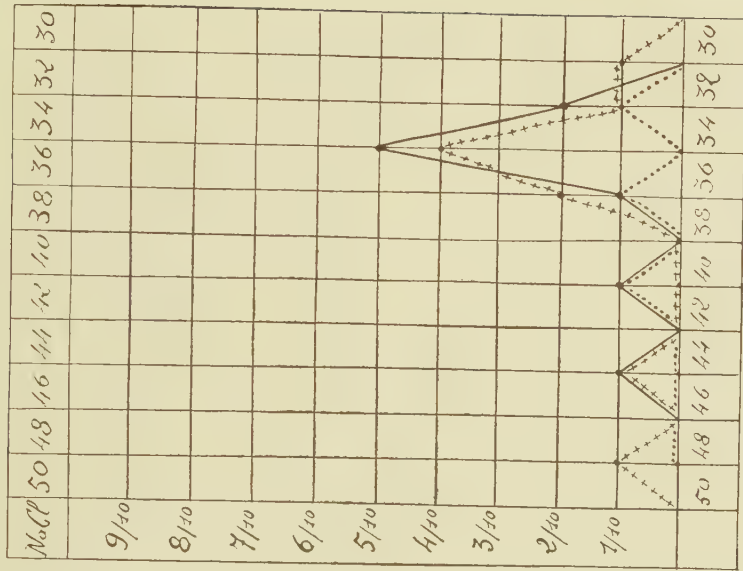
Crysiodal au 1/10 et au 1/100.

Sang d'un malade hémiplégique.



Courbe de l'hémolyse

— Sang témoin Sang + crysiodal au 1/10
 + + + + + Sang + crysiodal au 1/100.

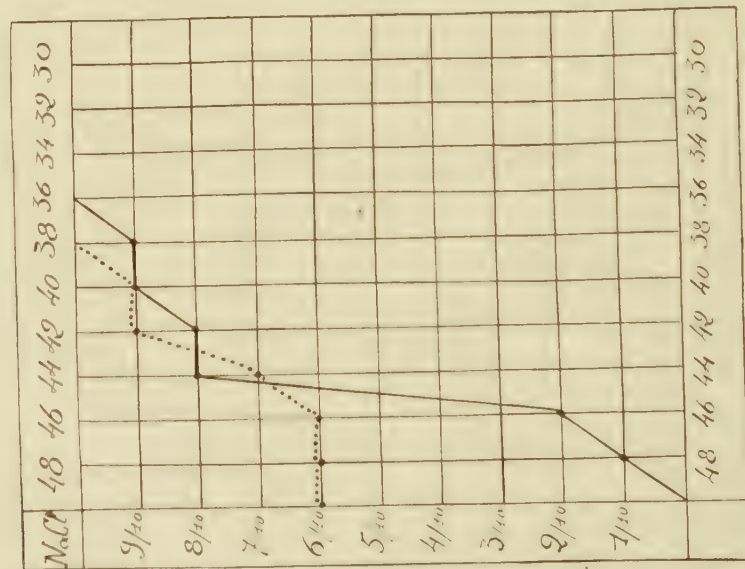


Variations de l'hémolyse
 d'un tube à l'autre

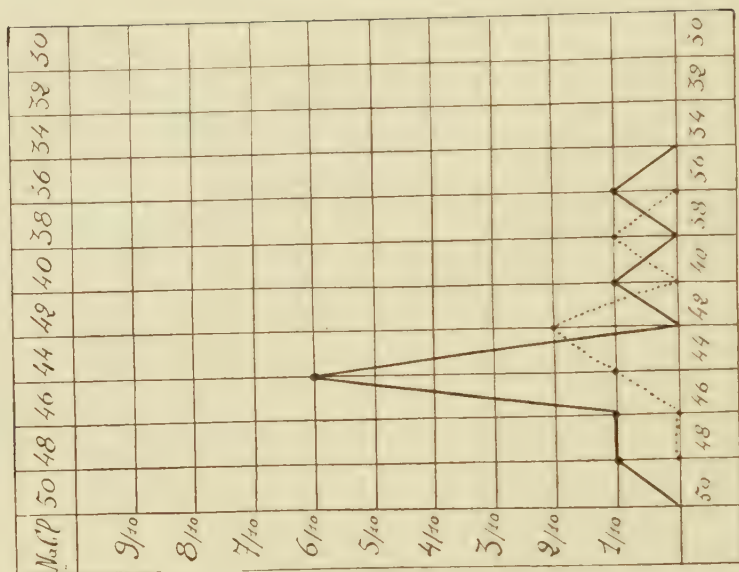
EXPERIENCE III

Crysiodal au 1/10.

Sang d'une malade atteinte d'une tumeur du sein.



Courbe de l'hémolyse



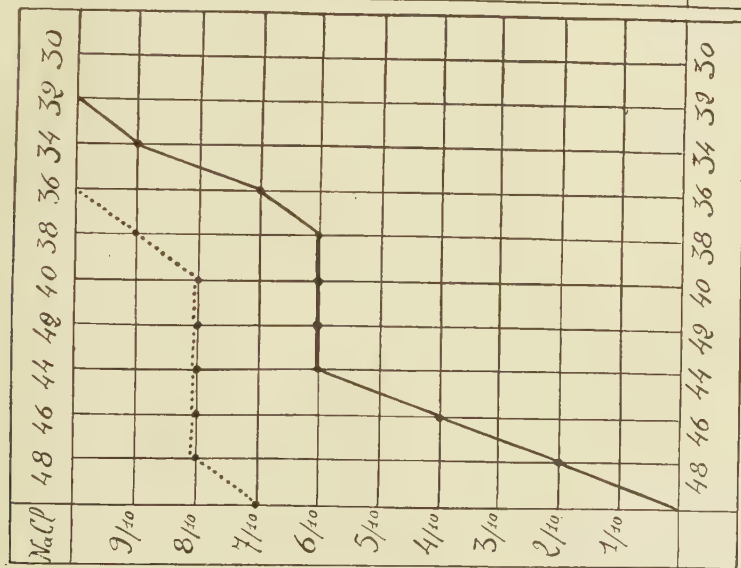
Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

..... Sang témoin
_____ Sang + crysiodal au 1/10

EXPERIENCE IV

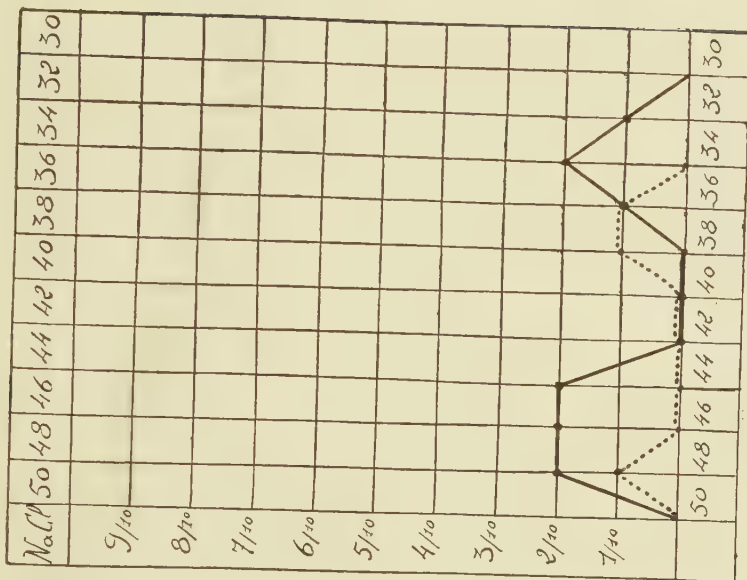
Crysiodal au 1/10.

Sang d'un malade atteint d'acné.



Courbe de l'hémolyse

—— Sang témoin Sang + crysiodal au 1/10



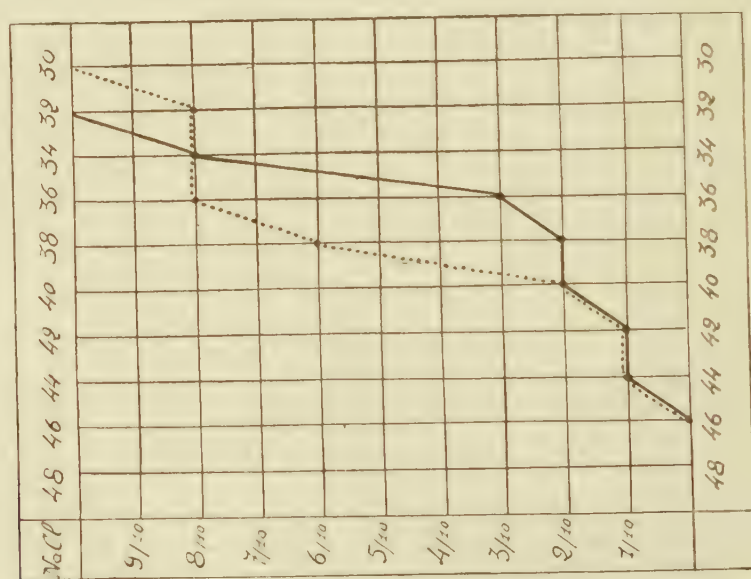
Variations de l'hémolyse d'un tube à l'autre

—— Sang + crysiodal au 1/10 Sang témoin

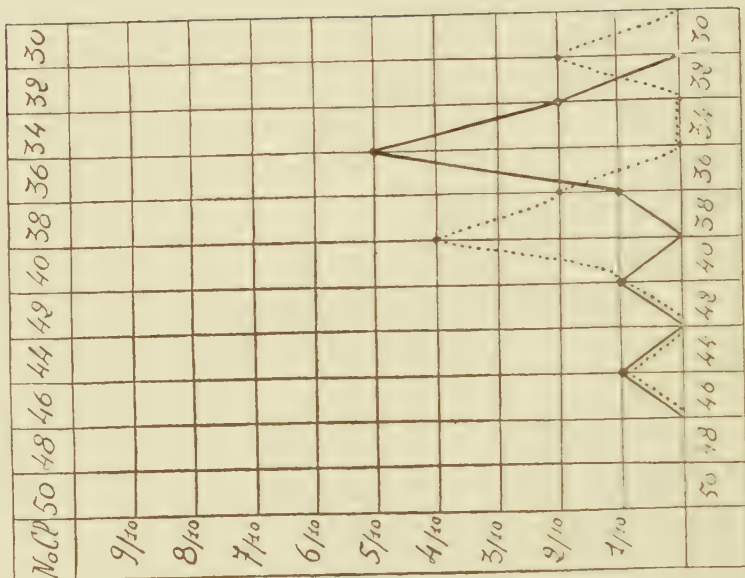
EXPERIENCE V

Allochrysine au 1/155.

Même sang que dans l'Experience II. — Comparaison avec le crysiodal au 1/10.



Courbe de l'hémolyse



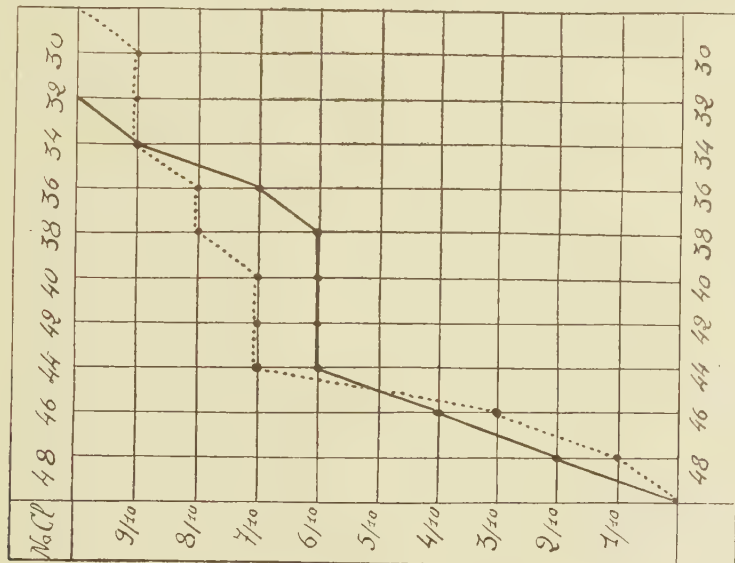
Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

———— Sang témoin Sang + allochrysine au 1/155

EXPERIENCE VI

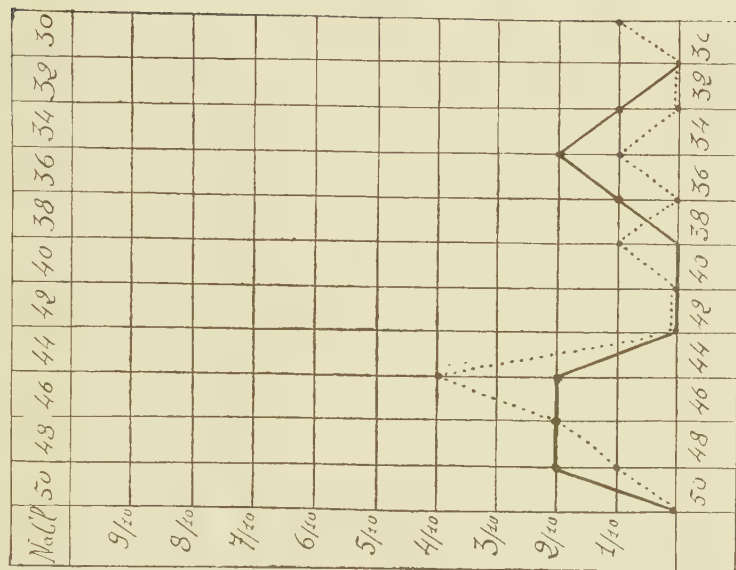
Allochrysine au 1/155.

Même sang que dans l'Épérience IV. — Comparaison avec le crysiodal au 1/10.



Courbe de l'hémolyse

— Sang témoin



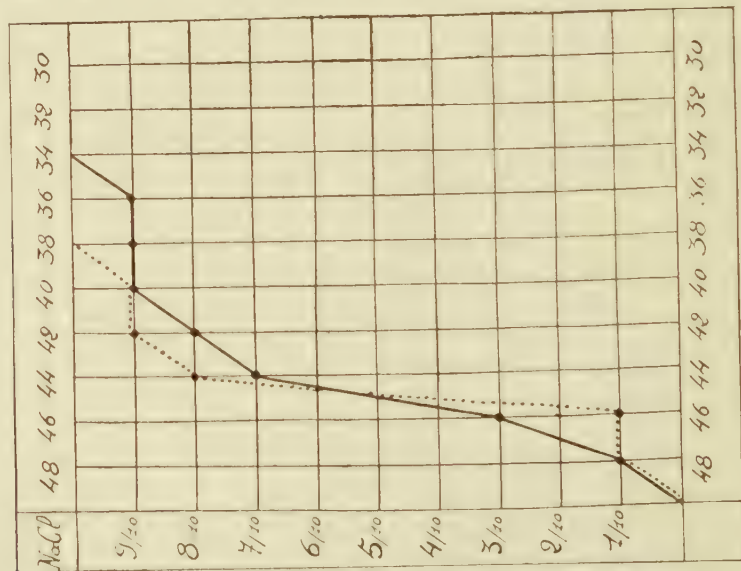
Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

— Sang + allochrysine au 1/155

EXPERIENCE VII

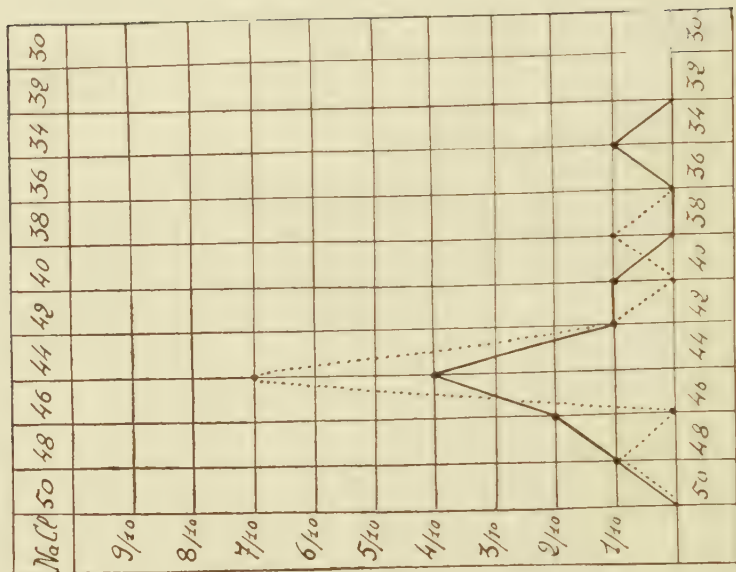
Allochrysine au 1/155.

Sang d'un malade pithiatique.



Courbe de l'hémolyse

— Sang témoin Sang + allochrysine au 1/155



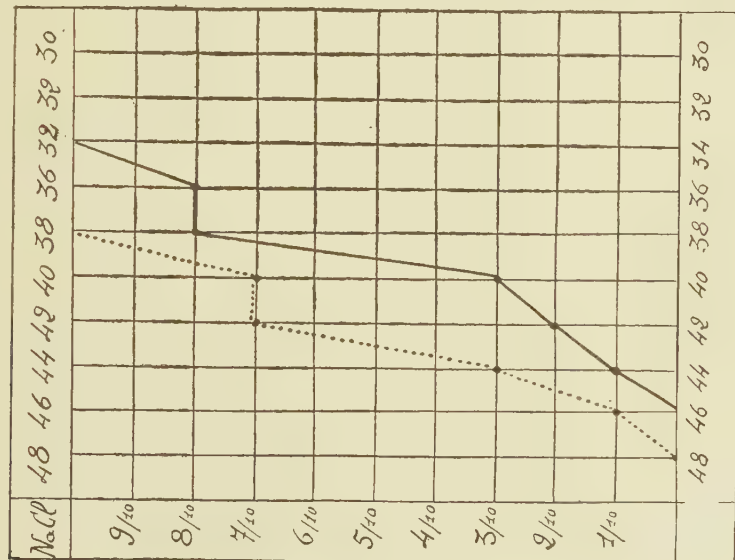
Variations de l'hémolyse d'un tube à l'autre

— Sang + allochrysine au 1/155

EXPERIENCE VIII

Allochrysine au 1/155.

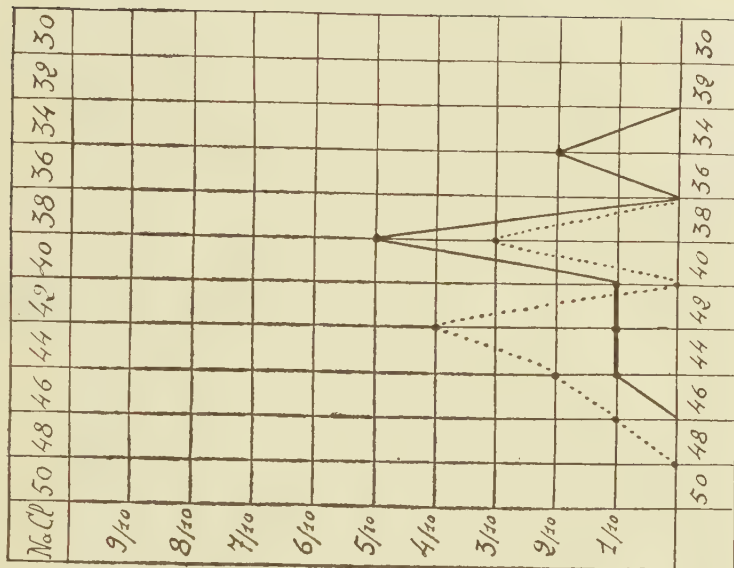
Sang d'un malade atteint d'un cancer de l'œsophage.



Courbe de l'hémolyse

Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

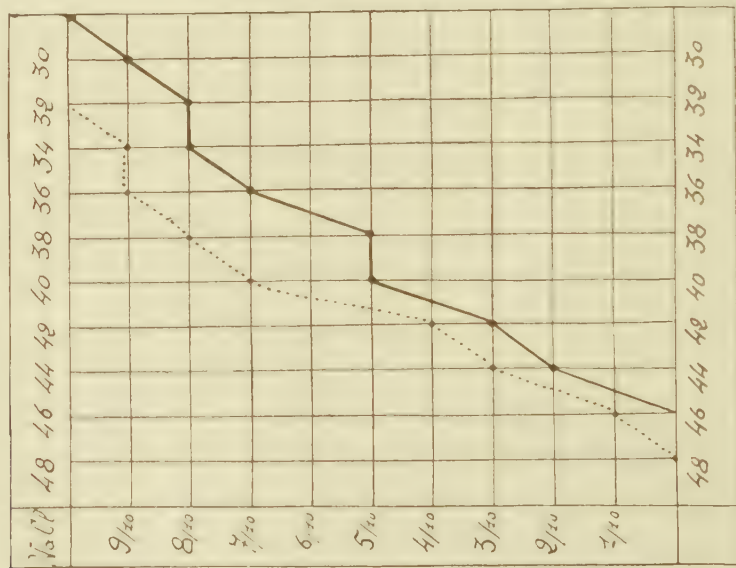
—— Sang témoin Sang + allochrysine au 1/155



EXPERIENCE IX

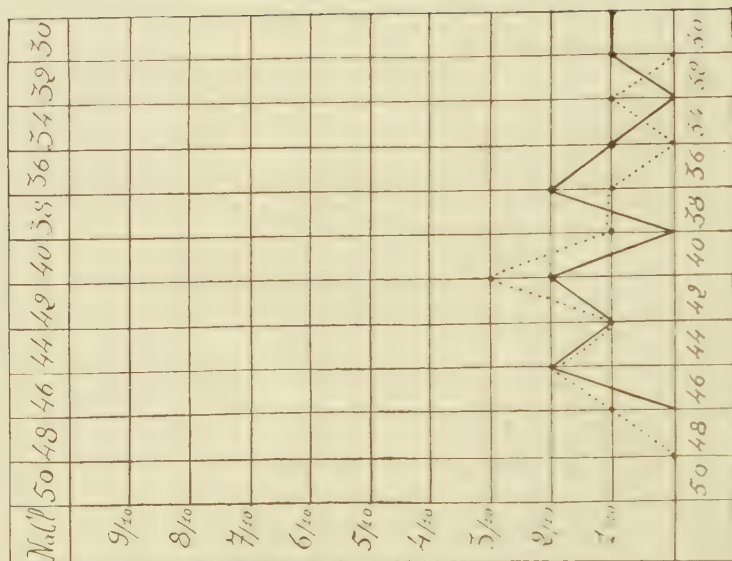
Crisalbaine au 1/345.

Sang d'une malade atteinte d'un cancer de la langue.



Courbe de l'hémolyse

—— Sang témoin

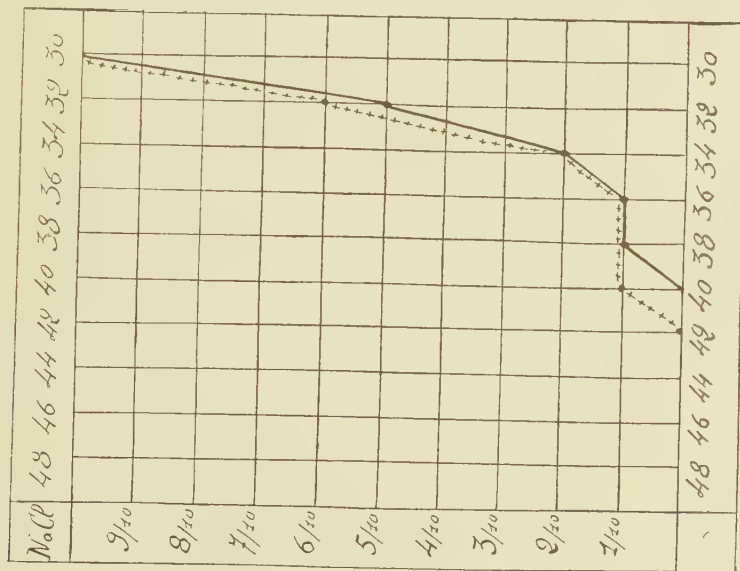


Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

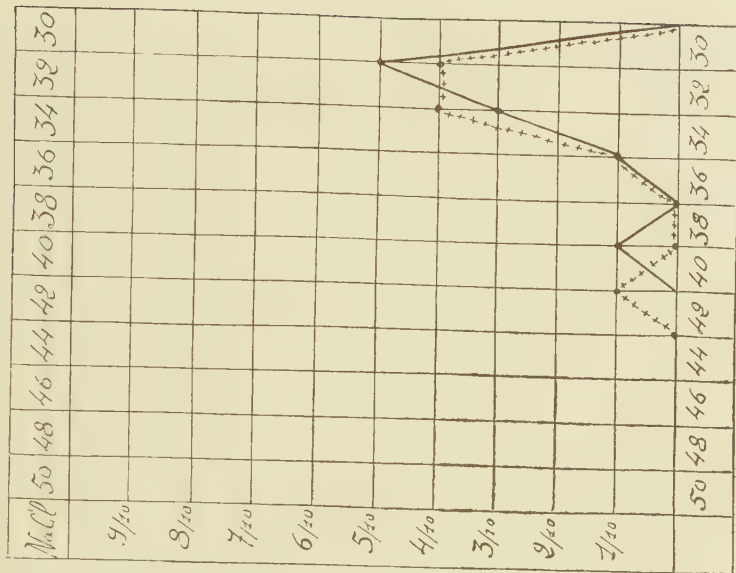
..... Sang + crisalbaine au 1/345

EXPERIENCE X

Crisalbine au 1/345. — Solution B.
 Solution de crisalbine dans du sérum physiologique.
 Sang d'un malade atteint d'une tumeur du sinus maxillaire.



Courbe de l'hémolyse



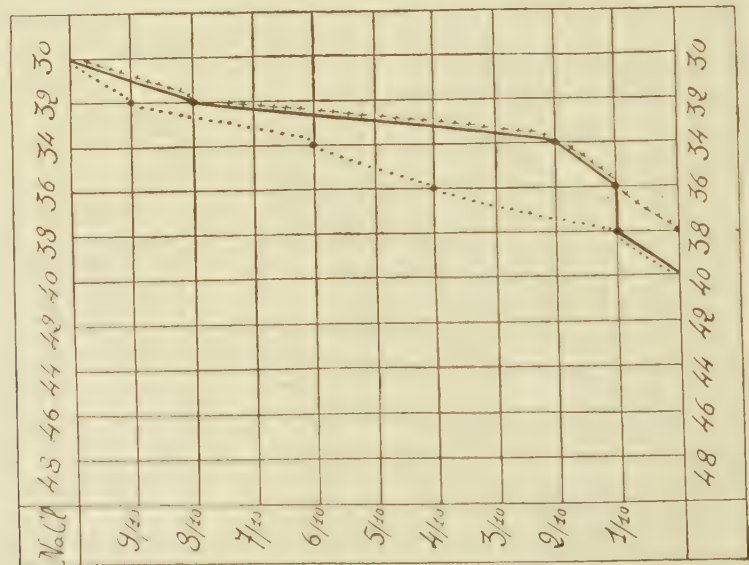
Variations de l'hémolyse
 d'un tube à l'autre

— Sang témoin Sang + crisalbine au 1/345

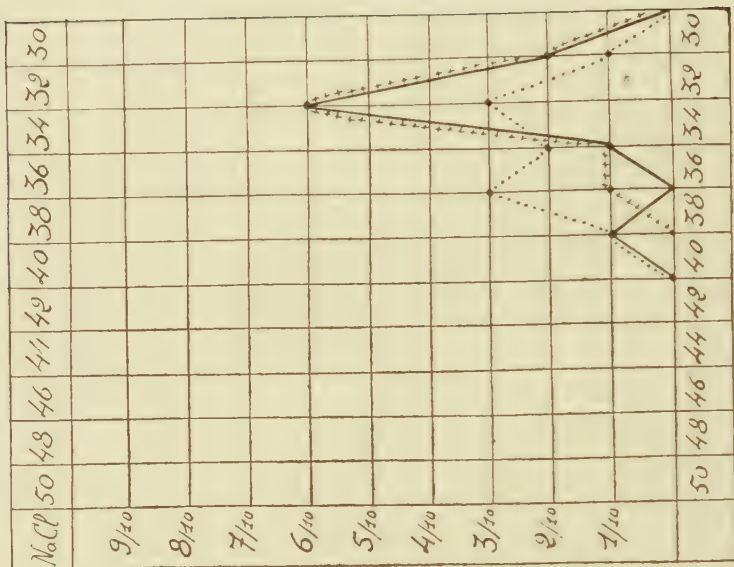
EXPERIENCE XI

Crisalbine au 1/345.

Sang d'un malade atteint de la maladie de Nicolas-Favre.



Courbe de l'hémolyse



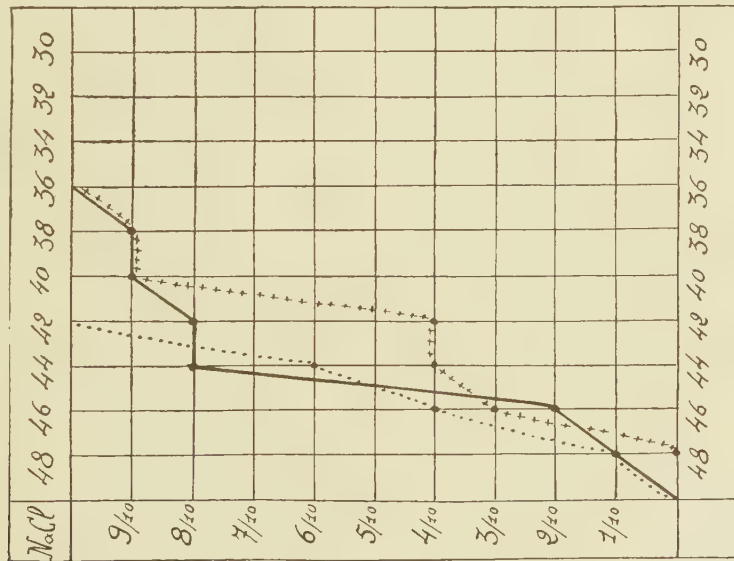
Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

— Sang témoin Sang + crisalbine solution A (eau distillée)
+++++ Sang + crisalbine solution B (sérum physiologique)

EXPERIENCE XII

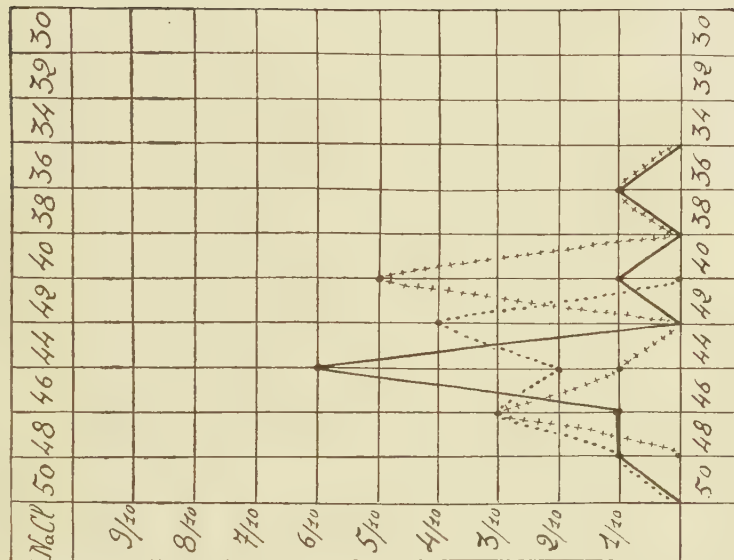
Crisalbine au 1/345.

Même sang que dans l'Expérience III. — Comparaison avec le crysiodal.



Courbe de l'hémolyse

..... Sang témoin
 +++ ++ Sang + crisalbine B



Variations de l'hémolyse
 d'un tube à l'autre

..... Sang + crisalbine A
 +++ ++ Sang + crisalbine B

La lecture de ces courbes est suffisamment éloquente pour rendre presque inutile un commentaire. En ce qui concerne le crysiodal, l'hémolyse considérable que l'étude de la coagulabilité *in vitro* nous avait déjà fait soupçonner se trouve vérifiée par la lecture des quatre premières courbes. A l'action hypercoagulante et antirétractile de ce sel, s'ajoute un pouvoir hémolysant extrêmement puissant et si l'on diminue les quantités de ses constituants par une solution au 1/100, on constate que la courbe devient alors pratiquement parallèle à celle du sang normal. Cette influence du crysiodal sur la résistance globulaire nous a paru aussi constante que celle exercée sur la coagulabilité et la divergence qui existe entre les courbes de sang témoin et celles de sang additionné de sel se manifeste d'une façon d'autant plus grande que, dans ce premier cas, l'hémolyse varie très peu d'un tube à l'autre, les variations les plus notables du reste, l'étant beaucoup moins que celles du sang témoin et ne coïncidant pas avec ces dernières.

Si l'influence du crysiodal sur la résistance globulaire est nette, il n'en est pas de même de celle exercée par l'allochrysine. Dans l'ensemble — exp. V, VI, VII — les courbes sont superposables à celles du sang normal. Seule, l'expérience VIII montre une certaine tendance à l'allochrysine à hémolyser davantage que ne le fait le sang témoin. Toutefois, l'hémolyse ne varie pas d'un tube à l'autre suivant le rythme du crysiodal — une succession de petites variations, qui indique que les hématies sont rendues fragiles d'une façon uniforme : ici, la courbe affecte de grandes oscillations plus accentuées que celles du sang normal ou bien répétées, traduisant l'existence d'hématies à résistance moyenne en plus grand nombre que les normocytes très fragiles ou très résistants.

Quant à la crisalbine en solution dans de l'eau distillée (solution A) — la crisalbine est dissoute dans la pratique journalière dans de l'eau bidistillée — elle a une légère tendance hémolysante (exp. IX, XI, XII), les variations de l'hémolyse se faisant par de grands clochers répétés, analogues à ceux observés avec l'allochrysine et indiquant une action discontinue du sel sur les globules. Comme il fallait s'y attendre, la solution de crisalbine B — eau physiologique — ne trouble guère la résistance globulaire (exp. X, XII).

En résumé, *in vitro* le crysiodal a une influence manifeste sur la résistance globulaire qu'il diminue considérablement, frappant indistinctement toutes les hématies, l'allochrysine ne paraît pas la modifier et la crisalbine l'amoindrit légèrement.

Etant donné que dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placé, ces trois sels ont la même proportion d'or, ces différences notables viennent encore corroborer ce que nous disions à propos de la coagulabilité *in vitro*, c'est-à-dire que dans un sel aurique l'or n'est pas le seul responsable des troubles sanguins que l'on peut observer mais qu'il faut tenir compte aussi des différents corps qui l'accompagnent.

CHAPITRE VII

Action des sels d'or in vivo sur la résistance globulaire

La méthode que nous avons adoptée pour l'étude de l'influence des sels d'or sur la résistance globulaire chez l'animal est la même que celle que nous avons employée pour cette même étude *in vitro*. Nous verrons successivement les variations de l'hémolyse après la crisalbine, l'allochrysine et enfin le crysiodal.

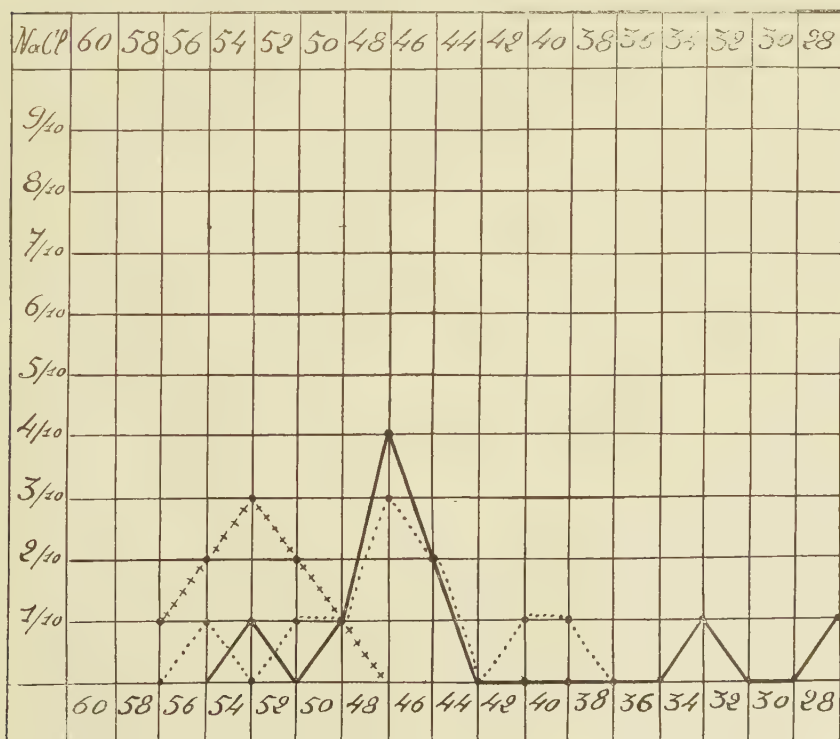
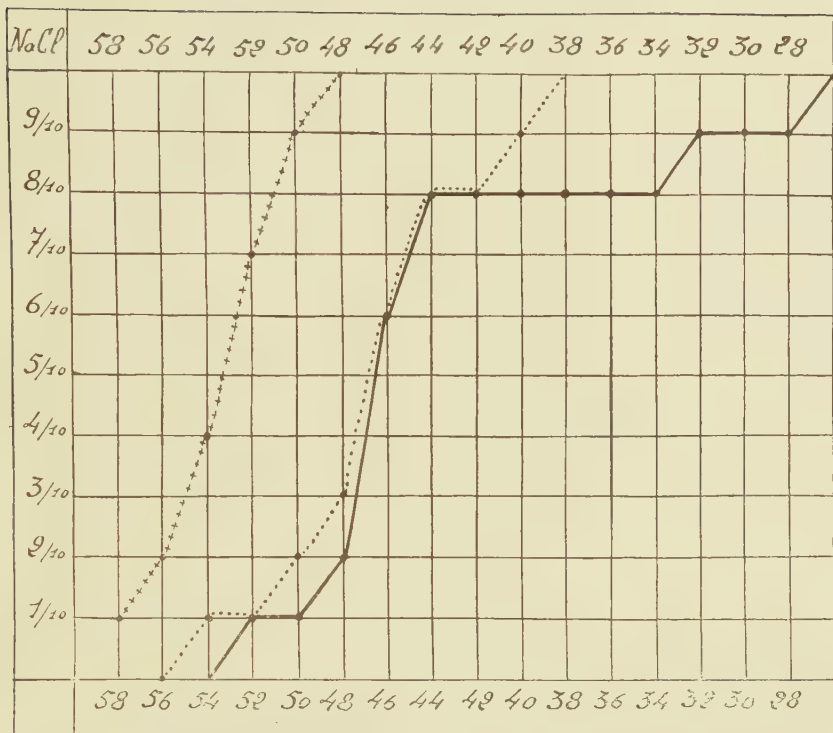
EPXERIENCE I

Crisalbine. — Lapin.

Injections dans la veine marginale de l'oreille et prises de sang intracardiaques.

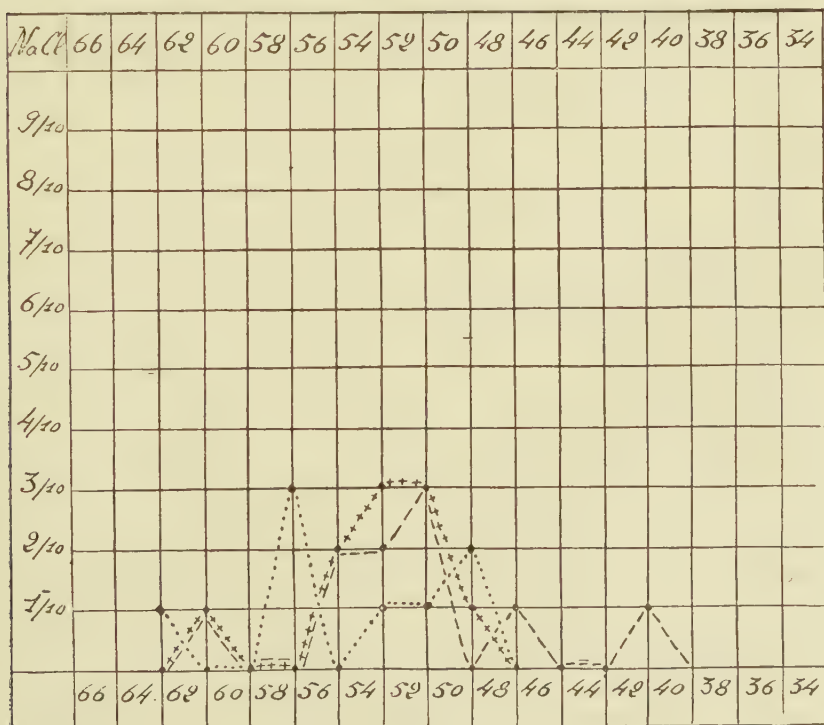
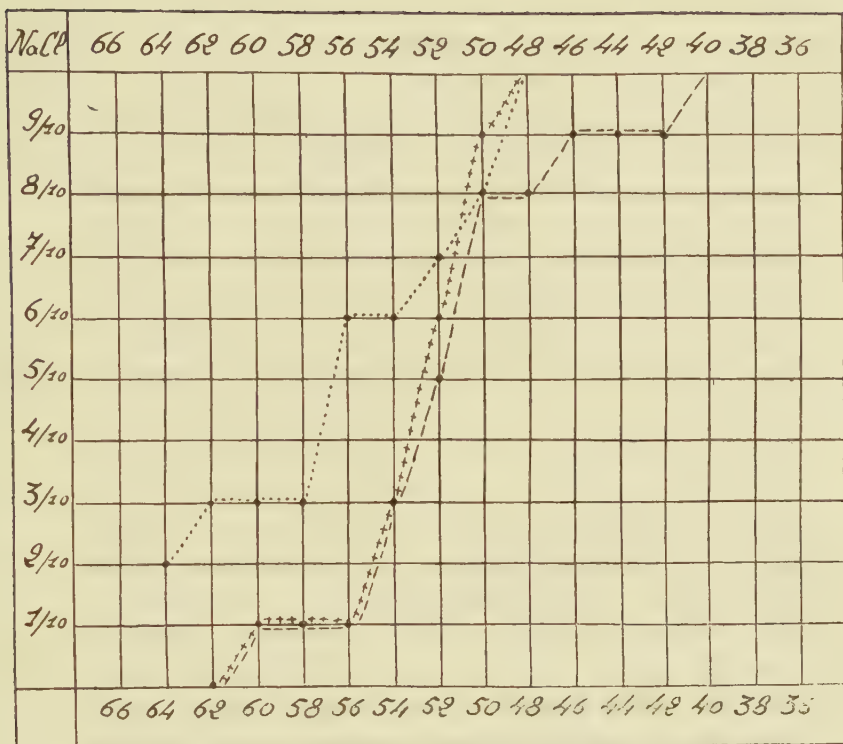
Premières courbes.

———— Sang normal avant toute injection.
..... (9 mars 1933). Une demi-heure après l'injection
de 1 cm³ de la solution suivante :
Crisalbine 0 gr. 10
Eau distillée 5 cm³
soit 0 gr. 02 de produit actif.
(14 mars 1933). Injection de 1 cm³ de la même
solution.
+++++ 15 mars 1933.



Deuxièmes courbes

..... (20 mars 1933). Une demi-heure après l'injection de 1 cm³ de la solution précédente.
+ + + + + 24 mars 1933.
— — — — 1^{er} avril 1933.



La lecture de ces courbes fait apparaître nettement l'action hémolysante de la crisalbine même à doses faibles, cette action se manifestant très tôt après l'injection pour s'amplifier le lendemain de la seconde injection d'une façon extraordinairement forte. A la troisième injection le degré d'hémolyse est encore plus accentué puisqu'il y a encore destruction globulaire à 6 gr. 40 de NaCl p. 1000, et l'étude des variations de l'hémolyse d'un tube à l'autre montre, comme pour les autres courbes d'ailleurs, que la résistance est diminuée suivant un rythme presque continu. Ce n'est que lentement après la dernière injection que la fragilité des hématies régresse : trois semaines après la première dose de crisalbine l'hémolyse débute à 6 gr. 20 pour devenir totale à 4 gr. alors qu'initialement elle commençait à 5 gr. 40 pour être totale à 2 gr. 60, après être passée par un maximum allant de 6 gr. 40 à 4 gr. 80, l'animal ayant reçu par trois fois 0 gr. 02 de produit actif à cinq et six jours d'intervalle.

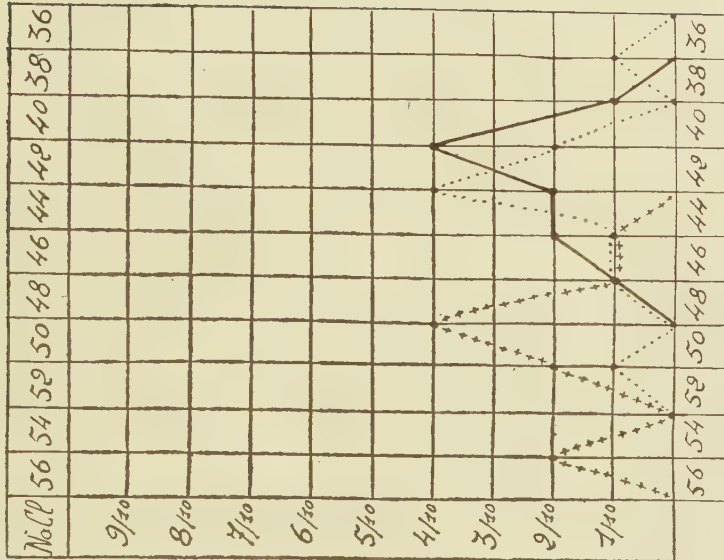
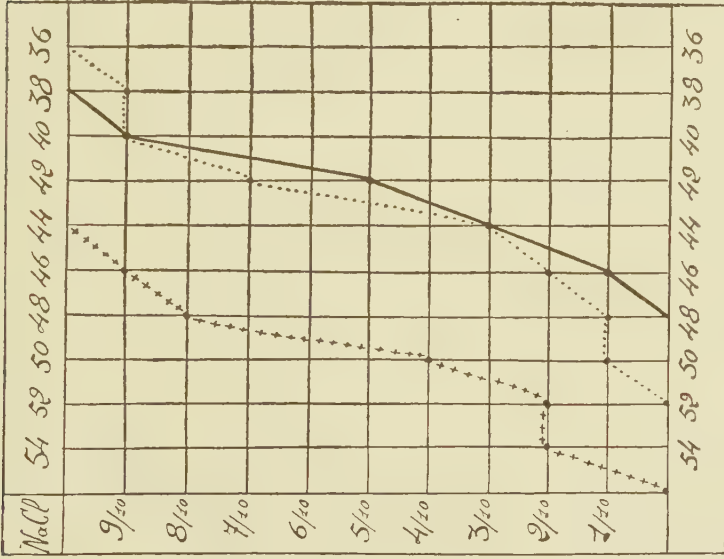
EXPERIENCE II

Allochrysine. — Cobaye N° 49.

Injections intramusculaires. Prises de sang intracardiaques.

————— Sang normal avant toute injection.
..... Quatre jours après l'injection de 0 cm³ 5 d'allo-
chrysine (ampoules de 0 gr. 05).
+++++ (Cinq jours plus tard). Vingt-quatre heures
après l'injection de 0 cm³ 5 d'allochrysine
(ampoules de 0 gr. 05).

Mort de l'animal, devenu complètement anorexique, huit jours après la première injection. Autopsie négative montrant seulement un trajet intestinal vide.



EXPERIENCE III

Allochrysine. — Cobaye N° 78.

- Sang normal avant toute injection.
..... Vingt-quatre heures après l'injection de 1 cm³ 5
 d'allochrysine (ampoules de 0 gr. 10).
 (Trois jours plus tard). Une heure après l'injection
 d'une même dose d'allochrysine.

Mort de l'animal sept jours après la dernière injection. L'autopsie a montré des reins blancs et l'examen histologique les résultats suivants (1) :

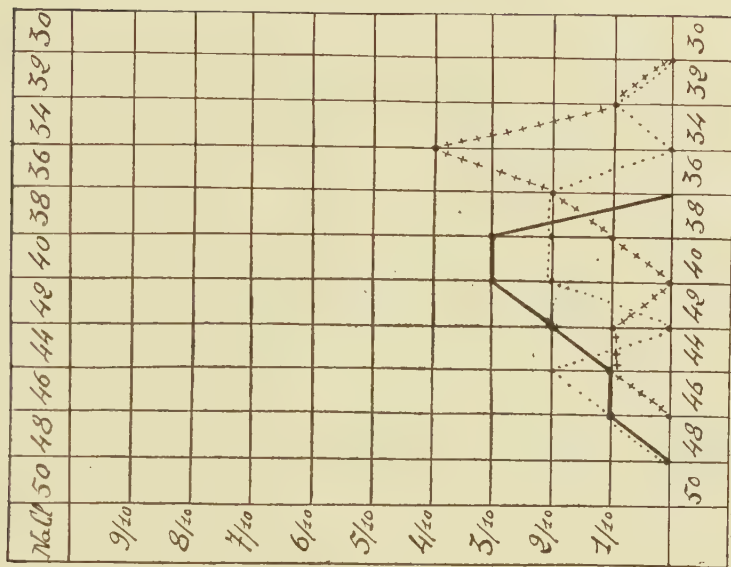
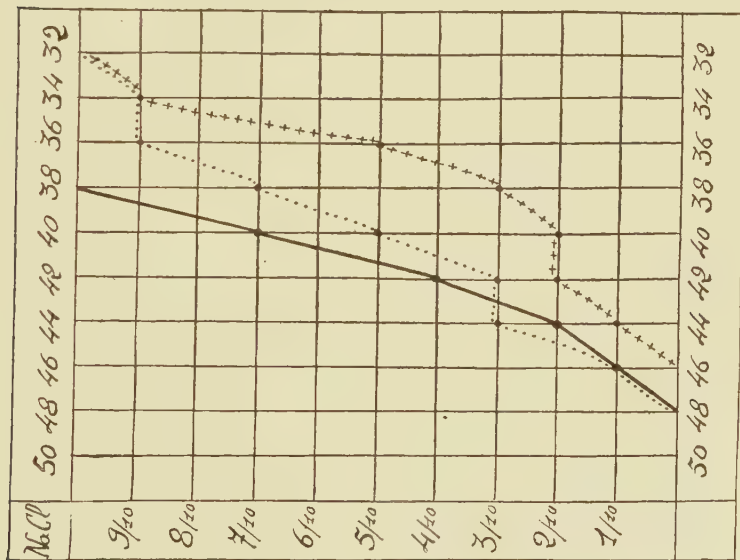
Foie. — Très congestif par flots. Sclérose surtout péri-hépatique. Hémorragies interstitielles.

Surrénales. — Hyperplasiées.

Reins. — Sclérose interstitielle nettement visible. Sclérose discrète des glomérules. Quelques cylindres.

Conclusions. — Néphrite mixte subaiguë s'avancant vers la néphrite chronique.

(1) Dus à l'obligeance de M. PERROT.



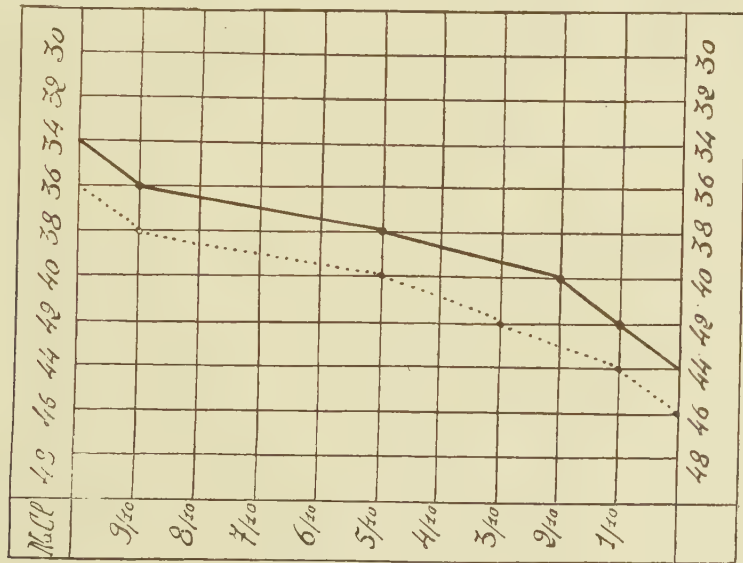
EXPERIENCE IV

Allochrysine. — Cobaye N° 79.

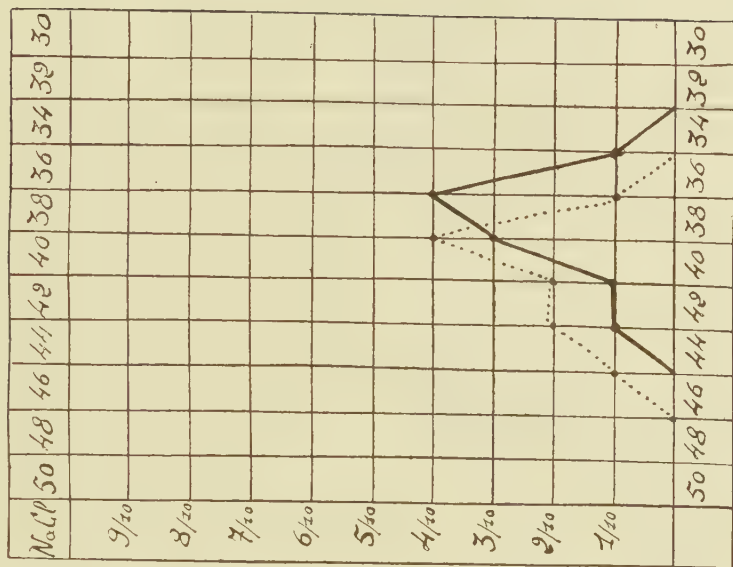
- Sang normal avant toute injection.
..... Une heure après l'injection de 1 cm³ d'allochrysine (ampoules de 0 gr. 05).

Mort de l'animal une demi-heure après la seconde ponction cardiaque : hémorragie traumatique.

EXPERIENCE IV
Allochrysine. — Cobaye N° 79.



Courbe de l'hémolyse

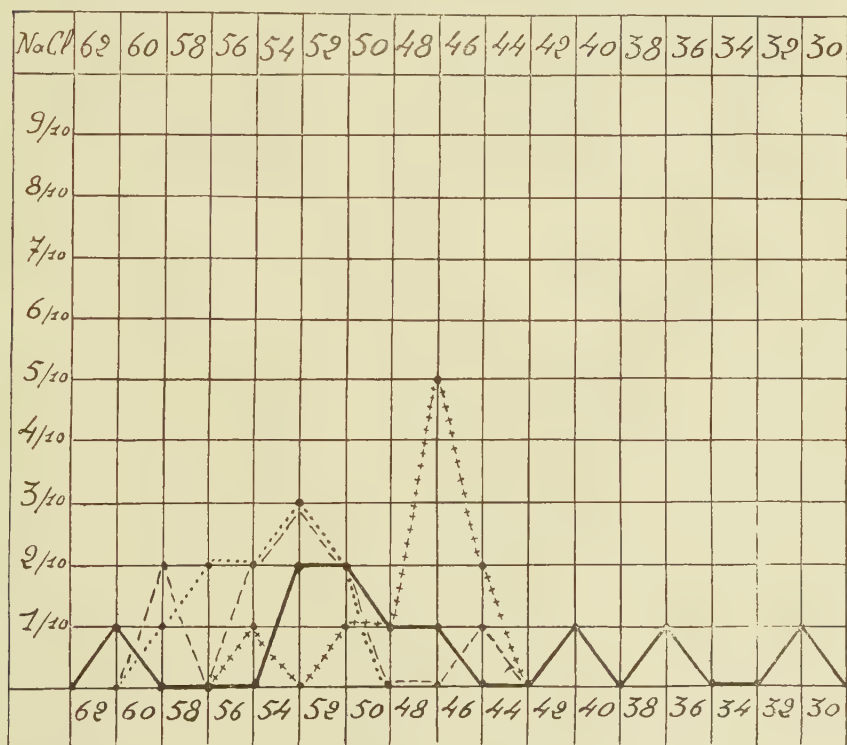
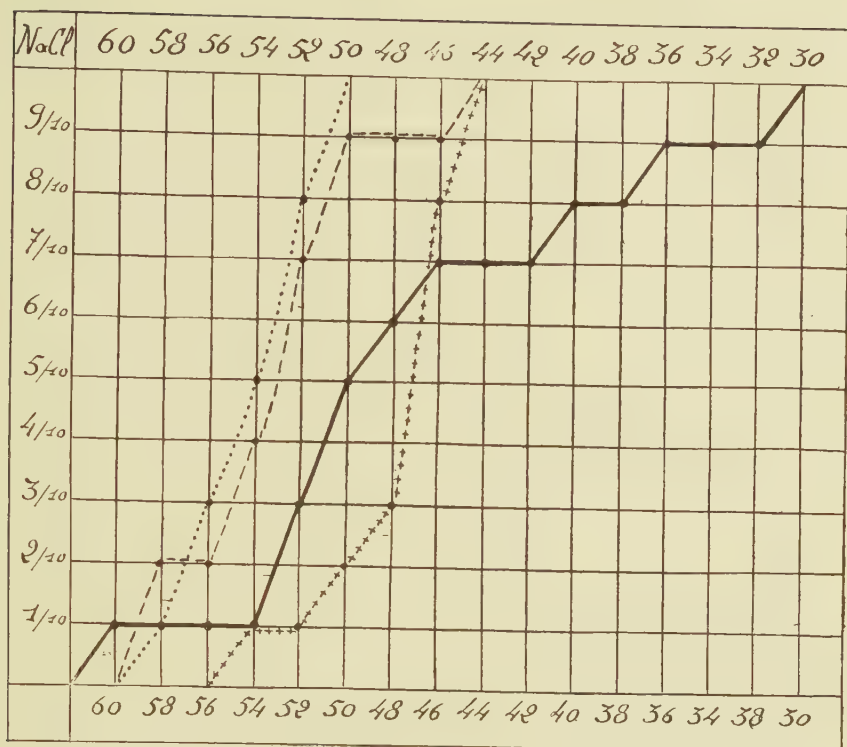


Variations de l'hémolyse
d'un tube à l'autre

EXPERIENCE V

Allochrysine. — Lapin.

—————	Sang normal avant toute injection.
	21 mars 1933 : injection de 1 cm ³ d'allochry-
	sine (ampoules de 0 gr. 10).
.....	22 mars 1933.
	23 mars 1933 : Même injection que précédem-
	ment.
+++++	24 mars 1933.
	27 mars 1933 : Injection de 0 cm ³ 05 d'allo-
	chrysine (ampoules de 0 gr. 10).
— — — —	31 mars 1933.



Seule l'expérience III révèle l'existence d'une augmentation marquée de la résistance globulaire par l'allochrysine intramusculaire, cette augmentation allant en s'accroissant et semblant devoir le faire d'une façon continue. D'autre part, le cobaye est mort onze jours après la première injection d'une néphrite mixte subaiguë et il y a peut-être une relation de cause à effet entre l'atteinte hépatique et cette augmentation de la résistance des hématies.

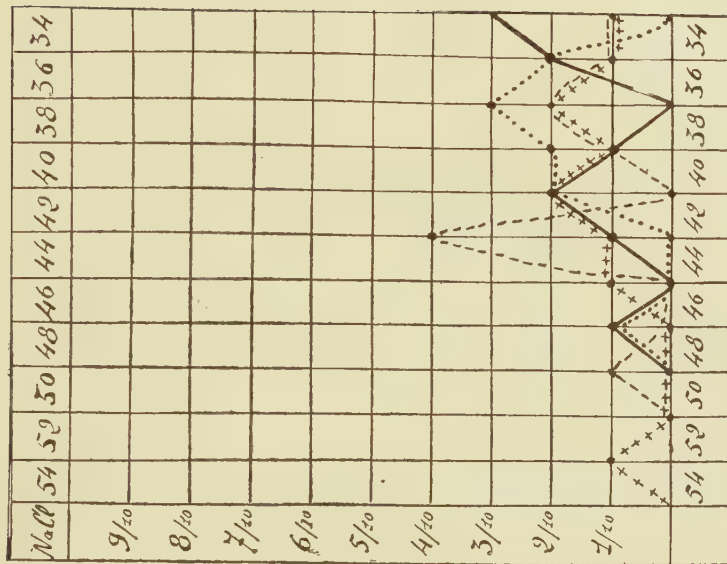
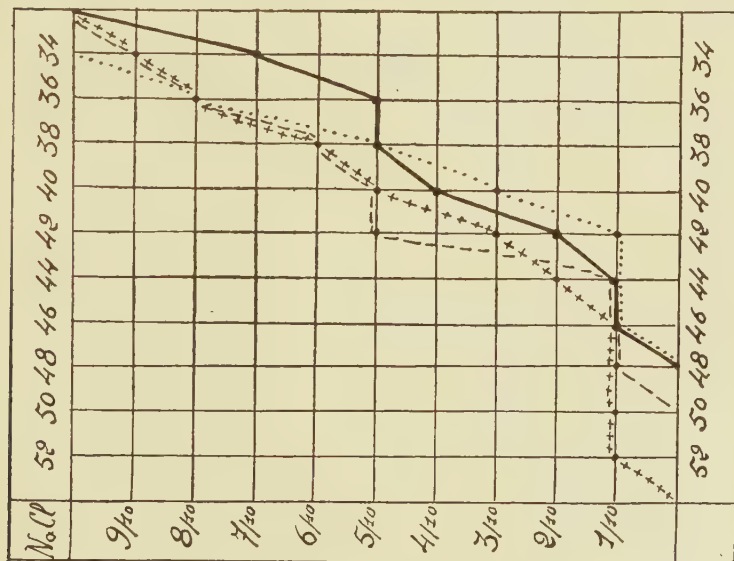
Dans nos trois autres expériences, les globules ont été très notablement rendus fragiles par le sel d'or et dès le début de son administration : l'étude des courbes de première injection des expériences IV (une heure après), V (un jour après), et II (quatre jours après) est significative à cet égard. La mort du cobaye 49 est venue interrompre la diminution de la résistance dont nous avons pu suivre la marche chez le lapin, qui à la seconde injection avait des hématies moins fragiles mais à la troisième une nouvelle recrudescence de la diminution de la résistance. Dans l'ensemble, les variations de l'hémolyse d'un tube à l'autre n'offrent pas de divergences très marquées comparativement au sang témoin.

EXPERIENCE VI

Crysiodal. — Cobaye N° 72.

Injections intramusculaires et prises de sang intracardiaques.

———— 21 janvier 1933. Sang normal avant toute injection.
Puis injection de 1 cm³ de crysiodal I.M.
..... 25 janvier 1933.
26 janvier 1933. Injection de 1^l cm³ de crysiodal I.M.
++++ 27 janvier 1933.
31 janvier 1933. Injection de 1 cm³ de crysiodal I.M.
— — — — 1^{er} février 1933.

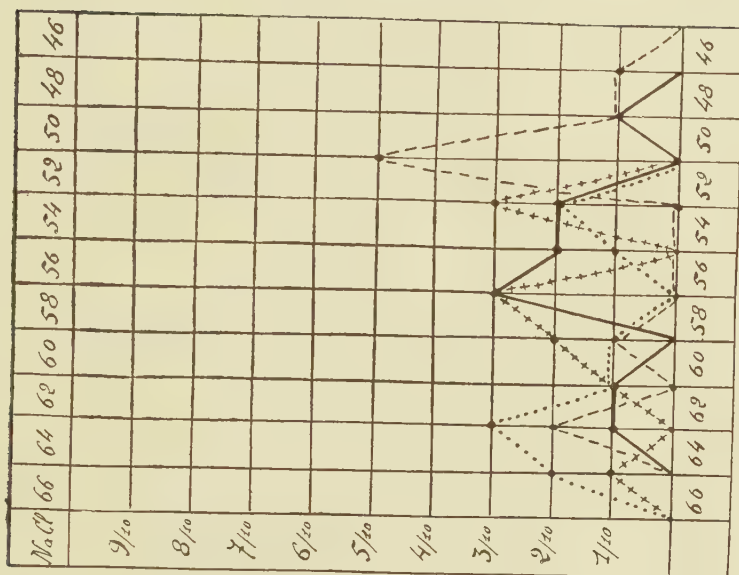
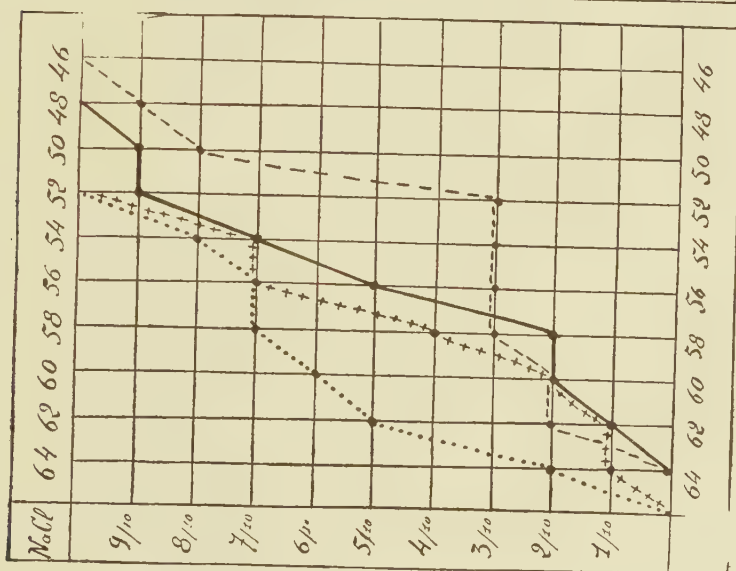


EXPERIENCE VII

Crysiodal I.V. — Lapin.

Injections dans la veine marginale et prises de sang intracardiaques.

———— Sang normal avant toute injection.
..... 14 avril 1933. Une demi-heure après l'injection
de 1 cm³ de crysiodal I.V.
+ + + + 20 avril 1933.
21 avril 1933. Injection de 1 cm³ de crysiodal I.V.
24 avril 1933. Injection de 1 cm³ de crysiodal I.V.
28 avril 1933. Injection de 1 cm³ de crysiodal I.V.
— — — — 31 avril 1933.



De même que la crisalbine et l'allochrysine, le crysiodal hémolyse d'une façon manifeste les hématies. Cette action lente à s'établir par l'administration intra-musculaire ne dépasse pas un certain seuil, alors que par voie intra-veineuse on assiste immédiatement après l'injection à un véritable clocher hémolysant et malgré les injections répétées à une diminution de la fragilité globulaire. Cette augmentation progressive de la résistance semble faire prévaloir l'hypothèse d'une réaction de l'organisme identique à celle que nous avons observée dans l'étude des modifications de la coagulabilité par la crisalbine chez l'animal.

Si ces faits ne sont pas en harmonie avec les résultats de M. SAYÉ et de M. MATTÉI, le premier avec la sanocrysine, le second avec le néocrisol, qui ont constaté une augmentation de l'hémoglobine et une hyperglobulie, on peut les rapprocher de ceux de FLARER et PERRACHIA. Ces auteurs en effet ont observé qu'immédiatement après l'injection de sel d'or, le nombre des globules rouges diminuait considérablement pour revenir ensuite assez vite à son taux initial et qu'à la fin d'une cure, il y avait une augmentation constante de l'hémoglobinhémie et du nombre des hématies.

En résumé, et malgré la critique que soulève le nombre restreint d'expériences, nous pouvons avancer que les trois sels d'or considérés diminuent notablement la résistance globulaire, que cette action est extrêmement rapide quand on injecte le sel par voie veineuse, qu'elle est plus lente par voie intramusculaire et qu'elle persiste plus longtemps pour certains sels (crisalbine) que pour d'autres.

CHAPITRE VIII

Théories pathogéniques

Dès que MÖLLGAARD eut publié les résultats obtenus par lui avec la sanocrysine et que l'on commença à employer cette nouvelle méthode thérapeutique, de nombreux accidents furent signalés un peu partout, et les auteurs danois pensèrent en trouver l'explication dans une origine tuberculino-toxique. La sanocrysine, en effet, n'était donnée à cette époque qu'aux seuls tuberculeux pulmonaires et rien n'était plus simple que d'imaginer une libération brutale dans l'organisme des toxines bacillaires engendrant alors toute une cascade de complications. Pour combattre cette décharge toxique inhérente au médicament, on injectait au malade un sérum, préparé par MADSEN, qui devait prévenir ces complications mais qui en réalité était bien souvent la source d'accidents sériques.

Cette théorie n'est plus admise à l'heure actuelle, du moins par la majorité des auteurs, car si les recherches de LUMIÈRE et CHEVROTIER, de CALMETTE, NÈGRE, BOQUET et BRETON, d'ARLOING et THÉVENOT, d'OLUF BANG et WRIGHT prouvèrent que la sanocrysine n'avait aucune action *in vitro* sur le bacille de Koch, comme le croyaient MÖLLGAARD, MADSEN et MOCH, les travaux récents de COURMONT, GARDÈRE et PICHAT tendent au contraire à montrer que la sanocrysine et l'allochrysine « empêchent le développe-

ment des cultures homogènes du Bacille de Koch *in vitro* » et ceci seulement « à partir d'une certaine dose limite faible », le pouvoir inhibiteur n'existant plus « en deçà d'une autre dose limite forte ». Ces derniers résultats empreints d'un certain paradoxe s'accordent assez bien avec l'action tréponémicide directe que MENK aurait constatée. Quoi qu'il en soit, il ne paraît guère possible de nier l'influence des sels d'or sur les tissus et principalement sur le tissu réticulo-endothélial, ainsi que l'a montré FELDT. JANSO, FELDT et HEINSE ont même établi que cette fixation se faisait au niveau des régions cellulaires et fibrillaires de ce tissu. D'autre part, on traite maintenant par l'aurothérapie des malades non tuberculeux chez qui on observe des accidents identiques à ceux observés chez les bacillaires.

On a donc cherché d'autres causes et étant donnée la similitude qui existe entre les accidents de la chrysothérapie et ceux de la chimiothérapie antisypilitique, il fut logique d'appliquer aux accidents hémorragiques de l'or les pathogénies de ces mêmes accidents post-arsenicaux ou post-bismuthiques, et d'après TZANCK il y aurait lieu de les classer en trois catégories. Les uns dus aux médicaments sont le fait d'une intoxication. D'autres traduisent une sensibilisation particulière du malade vis-à-vis de l'agent thérapeutique, notion d'intolérance, d'autres enfin relèvent du biotropisme de Milian.

INTOXICATION.

Si au début de la chrysothérapie on a pu constater quelques véritables intoxications provoquées par l'altération des sels injectés — TIEFFENEAU assure que la reproduction de tels faits est maintenant impossible

— on ne croit plus que l'intoxication joue le rôle principal. La rareté des accidents hémorragiques en est une première preuve. Mais un autre fait surtout démontre bien l'inanité de cette hypothèse, c'est que les doses n'ont aucune influence sur leur apparition. AMEUILLE et KLOTZ ont insisté sur ce point dont ils ont souligné l'importance, à savoir qu'une dose faible est capable tout autant qu'une dose forte de déterminer des troubles sanguins. Une revue rapide des observations de purpuras ou d'hémorragies post-auriques permettrait aisément de vérifier cette loi. Citons seulement l'observation de P. EMILE-WEIL dont le malade avait reçu douze injections d'allochrysine et cinquante de crysiodal, la seconde injection de crisalbine déclenchant seulement les accidents ; la malade de LAIGNEL-LAVASTINE et REYT qui n'avait eu que six injections d'allochrysine et celui de P. EMILE-WEIL et J. BOUSSER que deux injections de crisalbine. De nombreux auteurs, GOUGEROT, MILIAN, LEBEUF et MOLLARD, etc. ont du reste fait la même constatation pour les autres accidents de l'aurothérapie.

Les auteurs américains THRONE, KINGSBURY et MYERS prétendent que tous les accidents auriques ne sont pas spéciaux à l'or mais se voient avec les autres métaux lourds — mercure, arsenic, bismuth — et ce fait d'ordre général implique des analogies pathogéniques. C'est ainsi que P. EMILE-WEIL pense que, les accidents une fois déclenchés, une intoxication réelle paraît se surajouter à la scène primitive d'intolérance. D'autre part, LEBEUF, MOLLARD et PAVIE ont attiré l'attention sur ce qu'ils appellent les accidents de saturation. L'or introduit dans l'organisme y séjourne un certain temps puis s'élimine. Cette élimination n'est pas uniforme, d'abord rapide elle se fait par la suite très lentement. LOMBO, HANSBORG et FRANDSEN ont montré

qu'elle peut durer des mois. COLBERT et PIGEON rappellent qu'elle est plus importante — 65 % — chez le sujet sain que chez le malade — 40 % — et qu'on a retrouvé de l'or huit mois et demi après la fin du traitement. Or, cet or s'élimine avec les produits de désintégration et on sait que leur principale voie est le sang. On conçoit dès lors que si les doses injectées sont fortes, l'accumulation du métal dans l'organisme puisse provoquer des accidents de saturation, véritable intoxication, mais cliniquement ces accidents semblent être rares : « Je pratique le traitement en série continue, écrit LÉON BERNARD, et j'ai des malades qui ont reçu en plusieurs années, jusqu'à 40 grammes sans que leurs fonctions rénales ou autres aient paru en souffrir. »

Les faits expérimentaux que nous avons relatés précédemment nous paraissent être en mesure de faire attribuer à l'intoxication un autre rôle.

Il y aurait selon nous intoxication, mais intoxication cellulaire, élective jusqu'à plus ample informé. Nous avons constaté que l'injection intraveineuse d'un sel d'or, crisalbine ou crysiodal, déterminerait en quelques heures des troubles profonds de la coagulabilité et de la résistance globulaire. D'autre part, les examens histologiques de moelle osseuse des animaux traités par l'or, nous ont montré des lésions constantes des mégacaryocytes, lésions qui dans un cas étaient très fortement organisées après une seule injection de 1cc. de crysiodal. Par ailleurs, nous avons vu que l'influence de l'or ne se manifestait pas au delà d'un certain seuil à partir duquel la réaction était inversée, témoignant d'une défense de l'organisme ou de son accoutumance : nous considérons que ce seuil traduit un phénomène de saturation cellulaire et suivant le terrain l'organisme réagira d'une façon différente. Cette

notion de seuil toxique peut être comparée à celle observée au cours des expériences de L. SELLING et SANTESSIN et de DUKE dans la réalisation expérimentale du purpura hémorragique chez le lapin et chez le chien par l'injection de benzène, expériences où l'état hémorragique n'apparaissait que lorsque la thrombopénie atteignait un certain taux, qui, comme l'ont fait remarquer PAPP et ANTOGNINI est variable suivant les espèces et chez les animaux de même espèce, mais n'affecte pas de gros écarts. C'est sous cet angle que nous admettons que l'intoxication puisse jouer. A une atteinte primitive, rapide et persistante de certaines cellules, en l'occurrence celles de BIZZOZERO et les globules rouges, atteinte qui cliniquement reste au début silencieuse et qui ne peut être mise en évidence que si on la recherche par des méthodes de laboratoire, l'organisme restera sur un *statu quo* ou au contraire manifestera son intolérance ; ainsi se trouvent expliqués les accidents d'intoxication tardifs, dits de saturation, de LEBEUF, MOLLARD et PAVIE, et rien ne vient à l'encontre de cette hypothèse d'intoxication spécifique en relation étroite avec le terrain, ni la rareté des accidents hémorragiques ni l'influence négative des doses. Au contraire c'est une loi bien connue que la toxicité en général est fonction de la solubilité — et les sels d'or sont très solubles — plus elle est élevée, plus le pouvoir toxique est grand et nous savons qu'une substance quelconque introduite dans l'économie est véhiculée par le sang jusqu'aux tissus où elle se fixe, mais que parmi ces tissus, certains ont un pouvoir fixateur plus prononcé que d'autres, ce sont le tissu hépatique et les organes hématopoïétiques ; le cuivre, le mercure, l'arsenic, le plomb, le zinc sont emmagasinés par le foie et, écrit CARNOT « au niveau des organes leucocytaires, et principalement au niveau de la

moelle osseuse et de la rate, se fixent un grand nombre de corps, souvent transportés par les leucocytes ; ce sont également ces organes que l'on prélève, dans les autopsies médico-légales, pour la recherche du poison. » Enfin, nous connaissons l'affectivité qu'ont certains produits toxiques pour un tissu particulier, la morphine est surtout retenue par l'encéphale et la toxine tétanique par le système nerveux, même *in vitro*, pour ce dernier cas, comme l'ont montré les travaux de WASSERMANN et TAKAKI. Du reste, nous n'avons étudié que les mégacaryocytes de la moelle osseuse mais il est infiniment probable que les autres cellules du système réticulo-endothélial participent au même processus de dégénérescence, étant donnée la preuve fournie par JANSO, FELDT et HEINSE de la fixation de l'or sur le tissu histiocytaire, et aussi les expériences de BROWN, SALEEBY et SHAMBERG montrant l'action dégénérative du chlorure d'or et de sodium et du thiosulfate d'or et de sodium sur les reins, le foie et la rate, et généralisant nous sommes porté à croire qu'à une intoxication cellulaire spécifique certaine se substitue une intoxication tissulaire réticulo-endothéliale ne s'extériorisant qu'en fonction du terrain, qui expliquerait la complexité de ces accidents hémorragiques d'apparition fantaisiste, de durée et de gravité variables.

INTOLÉRANCE.

Cette intoxication latente ne s'extériorise, disons-nous, que lorsque le terrain le permet, car écrivent PAVIE et MOLLARD, « il existe une vulnérabilité individuelle aux sels d'or très variable d'un sujet à l'autre » et cette vulnérabilité ou intolérance, LEBEUF et MOL-

LARD l'ont dissociée en intolérance acquise ou anaphylactique et intolérance idiosyncrasique.

L'intolérance acquise est, d'après FELDT, d'ordre anaphylactique. LEBEUF et MOLLARD, dans leur monographie « Les Sels d'Or en Dermatologie et Syphiligraphie » s'expriment ainsi vis-à-vis de l'hypothèse de FELDT : « Ce qui nous tend à la faire admettre, c'est qu'au cours de recherches hématologiques pratiquées au cours de ces accidents, PAVIE a trouvé constamment une augmentation considérable du nombre des polynucléaires éosinophiles, comme dans le choc anaphylactique. C'est ainsi que nous avons pu désensibiliser ces malades en recourant à des substances anti-choc. C'est enfin que les malades, à la reprise, ont supporté sans malaise les doses plus fortes que celles qui avaient déclenché l'accident. Or, si l'on admet la théorie de FELDT, ce fait devient facile à comprendre. Selon cet auteur, les sels d'or accélèrent les processus normaux d'autolyse. Agents catalyseurs, ils favorisent la destruction des tissus malades ou, pour parler chimiquement, la désintégration des albumines pathologiques. Une fois libérées, ces substances se répandent dans l'organisme. Elles déclenchent ce que déclenche une injection d'albumines hétérogènes chez un sujet préalablement sensibilisé par les mêmes substances. Elles provoquent, en termes plus clairs, un véritable choc anaphylactique. Or, une nouvelle administration de sels d'or accélère la destruction des produits de désintégration toxique et aide à les transformer en produits terminaux nullement nocifs. » Si séduisante que soit l'hypothèse de FELDT et si probants que paraissent les arguments de LEBEUF et MOLLARD, la théorie de l'intolérance acquise ne peut pas selon nous s'appliquer aux accidents hémorragiques des sels d'or. On conçoit mal en effet qu'un organisme dont la

moelle osseuse est si gravement touchée, d'abord puisse être désensibilisé par des substances antichoc, et ensuite qu'il ne fasse pas de nouveaux accidents à la suite d'injections plus fortes que les premières, responsables des troubles initiaux. Au surplus, laissant de côté le substratum anatomique, la clinique oppose à cette thèse une objection difficile à vaincre : il suffit dans bien des cas de cesser le traitement pour voir s'arrêter les hémorragies qui toujours, si on le reprend, réapparaissent, quelles que soient les doses, et à l'appui de ce fait on peut inscrire un grand nombre d'observations où après une ou plusieurs séries de sels d'or bien tolérées, le malade, à la seconde ou troisième piqûre d'une nouvelle série fait brusquement un purpura.

Nous pensons, au contraire, que ces cas relèvent de l'intolérance idiosyncrasique, celle-ci étant constituée par le terrain qui admet pendant un certain temps les sels d'or mais qui ne s'y accoutume plus une fois atteint un certain seuil éminemment variable, et nous avons vu que pour nous c'est en quelque sorte le système régulateur des accidents hémorragiques suivant qu'il permet ou non à l'intoxication de se manifester. P. EMILE-WEIL a fait une remarquable étude de cette intolérance, notant que c'est surtout chez les femmes que surviennent ces désordres sanguins, chez des malades présentant souvent une intolérance généralisée, comme l'homme de 38 ans, asthmatique, qui fit un placard érythémateux à la suite d'une injection de cacodylate et dont il a rapporté l'histoire, chez des sujets chez qui on retrouve une diathèse hémogénique personnelle ou héréditaire (observations de ROULIN, de P. EMILE-WEIL et J. BOUSSER) ou chez des porteurs d'hépatite latente. Sans doute l'hémogénie est-elle « une tare hépatique développée sur un terrain hépa-

tique, associée à d'autres troubles anatomiques ou fonctionnels des autres organes hématopoïétiques », mais il semble aussi qu'il faille tenir compte de ces troubles hépatiques évoluant à bas bruit, dont la fréquence chez les tuberculeux a été soulignée par E. AUBERTIN et N. FIESSINGER, et le foie serait « par un métabolisme anormal » à l'origine de ces complications hémorragiques. Le terrain a donc une grosse influence, soit terrain hémoclasique, soit terrain hépatique pur, soit terrain hépato-hémogénique, l'aurothérapie avec ses lésions mégacaryocytaires faisant office de levier, extériorisant brutalement ce qui n'était que prédisposition ou réveillant des tendances endormies. J. CHABAUD est de ce dernier avis quand il écrit à propos de l'agranulocytose : « Ce ne serait pas la chrysothérapie qui provoquerait la granulopénie mais qui permettrait de la dépister. » Ici, on frôle d'assez près l'hypothèse du biotropisme que nous allons maintenant exposer.

BIOTROPISME.

Par biotropisme on entend l'activation ou la réactivation d'une infection sous l'influence d'un médicament et MILIAN, à qui on doit cette notion fondamentale, pense qu'il y a lieu d'en distinguer deux variétés, le biotropisme direct et le biotropisme indirect et il admet que cette théorie peut être appliquée aux purpuras d'origine thérapeutique.

Remarquons en passant que si le mot de biotropisme créé par MILIAN est récent, le fait en lui-même n'avait pas échappé aux anciens auteurs, comme le montre cette observation de BARRALLIER à propos de l'emploi de l'or contre la syphilis et les maladies scrofulieuses : « L'emploi des auriques amène ordinaire-

ment une intensité très marquée des manifestations locales, et on a quelquefois observé qu'il développe des manifestations nouvelles. Ces phénomènes sont plutôt favorables que nuisibles car, peu après leur application, le malade prend une meilleure allure et une tendance rapide vers la guérison. »

Le biotropisme direct est « l'exaltation de virulence d'un microbe » provoquée par l'agent médicamenteux. A la suite de P. EMILE-WEIL, nous pensons qu'aucune preuve clinique ne vient étayer cette thèse considérée du point de vue des hémorragies auriques. La tuberculose exceptée, on ne trouve dans les observations publiées sur les désordres sanguins causés par l'or, aucune trace de symptômes pouvant faire songer à un processus infectieux et même quand PELÉ signale la guérison d'une péricardite hémorragique grave survenue au cours d'une polyarthrite bacillaire traitée par l'or il ne peut être question de biotropisme car, comme P. EMILE-WEIL le fait remarquer, le purpura ou les autres manifestations hémorragiques surviennent sans incubation, immédiatement après l'injection de sel d'or ; on les observe à la fois chez des tuberculeux indubitables et chez des malades en apparence exempts de tuberculose et quand il s'agit de purpura léger, la guérison s'obtient sans que la tuberculose du malade ne se modifie, alors que s'il s'agit de purpura grave le malade peut mourir du fait de l'anémie ou des hémorragies sans que la tuberculose ne s'exacerbe.

Que valent ces arguments en ce qui concerne le biotropisme indirect, c'est-à-dire le « réveil d'une infection latente de l'organisme » ?

Un cas, un seul, il est vrai, est troublant à cet égard, c'est celui du malade de BONAFÉ et MOLLARD chez qui on relevait dans ses antécédents l'existence

d'une fièvre bilieuse hémoglobininurique. L'intolérance peut-elle être mise en cause ou s'agit-il du réveil d'une affection ancienne ? Nous avons vu l'action des sels d'or sur les cellules de BIZZOZERO, nous connaissons leur fixation sur le système réticulo-endothélial et par ailleurs nous savons à quel point les manifestations hémorragiques « traduisent l'atteinte de la série endothélio-monocytaire, écrit JAUSION, soit un double blocage myélocytaire et réticulo-endothélial. L'on saisit dès lors combien la maladie biotropique peut devoir à la déficience du terrain. » Sans doute y a-t-il à la base de la théorie de MILIAN la notion de l'infection, improuvable cliniquement en ce qui concerne les hémorragies auriques, mais il y a aussi « la vulnérabilité du terrain », c'est-à-dire le degré de résistance de ce vaste ensemble qui constitue l'économie et d'une part devant le rôle primordial joué par « le sol hématique » dans cette résistance de l'individu, et d'autre part devant les altérations de ce sol hématique du fait de l'or, il ne semble pas qu'il y ait lieu d'établir une barrière infranchissable entre ces deux théories en apparence si éloignées l'une de l'autre, l'intolérance et le biotropisme.

En résumé, les accidents hémorragiques de l'or semblent relever de plusieurs causes. Il existe une cause prédisposante, qui est l'intolérance idiosyncrasique, et une cause déclenchante, l'intoxication des mégacaryocytes de la moelle osseuse et peut-être l'intoxication tissulaire du système réticulo-endothélial. Quant au biotropisme indirect, on ne peut l'invoquer qu'en fonction du terrain.

En transposant de l'animal à l'homme, c'est-à-dire en supposant que ces lésions histologiques existent également chez les malades traités par l'aurothérapie, et, à notre sens, rien ne paraît s'opposer à cette hypo-

thèse d'autant plus que nos animaux étaient neufs et n'ont présenté aucun accident au cours de l'administration des sels d'or, tout au moins ceux dont nous nous sommes servis pour ces recherches histologiques, il semble qu'on puisse faire découler un certain nombre de conséquences thérapeutiques de l'exposé de ces faits.

A la notion bien connue qu'est la contre-indication de la chrysothérapie chez les sujets hémogéniques ou présentant des intolérances variées, essentielles, peuvent s'ajouter celles de recherches de laboratoire nécessaires à la bonne conduite du traitement.

En recherchant systématiquement la résistance globulaire et la coagulabilité sanguine et en assistant à leur diminution respective pendant le traitement, tout au moins à ses débuts, on pourrait de cette façon éviter des accidents hémorragiques possibles, si on constatait que cette diminution dépassait une certaine limite. La détermination de ce seuil ne peut évidemment être faite que par l'observation clinique, par des examens répétés. L'intérêt que présenterait une telle méthode ne serait pas moindre pour la reprise du traitement ; tel malade ayant pu supporter fort bien une première série de sels d'or, et devenir intolérant à une seconde, et la rapidité ou la lenteur avec laquelle la courbe reviendrait à la normale serait une façon sûre d'accentuer ou de ralentir le traitement.

Nous pensons qu'il y a dans cette recherche de la coagulabilité du sang et de la résistance globulaire un moyen susceptible d'améliorer la technique de l'aurothérapie, si la clinique apporte une confirmation à ces données expérimentales.

Conclusions

1. — Conclusions expérimentales

A. — COAGULABILITÉ SANGUINE IN VITRO.

- 1° A quantité d'or égale, la crisalbine et l'allochrysine diminuent la coagulabilité, le crysiodal l'augmente.
- 2° L'or ne peut pas être rendu seul responsable des variations de la coagulabilité, les différents corps qui lui sont associés doivent y prendre part.

B. — COAGULABILITÉ SANGUINE IN VIVO.

- 1° L'allochrysine ne nous a paru exercer qu'une légère action anticoagulante et à longue échéance.
- 2° La crisalbine diminue rapidement la coagulabilité et cette influence se manifeste jusqu'à un certain seuil, au delà duquel l'hypocoagulabilité régresse.
- 3° Le crysiodal intramusculaire ne semble que diminuer légèrement la coagulabilité et longtemps après l'injection.
- 4° Le crysiodal intraveineux a une action exactement superposable à celle de la crisalbine.

C. — RÉSISTANCE GLOBULAIRE IN VITRO.

- 1° A quantité d'or égale, le crysiodal exerce une action hémolysante extrêmement intense, l'allochrysine ne semble pas modifier la résistance globulaire et la crisalbine en augmente légèrement la fragilité.
- 2° Il y a là une nouvelle preuve que dans un complexe aurique, l'or n'est pas le seul facteur qui agisse.

D. — RÉSISTANCE GLOBULAIRE IN VIVO.

- 1° L'allochrysine, dans trois cas sur quatre, a très notablement hémolysé les globules.
- 2° La crisalbine diminue très rapidement et dans des proportions extrêmement fortes, la résistance globulaire, cette action persistant assez longtemps.
- 3° Le crysiodal en injections intramusculaires ne diminue que lentement la résistance globulaire et jusqu'à une certaine limite.
- 4° Le crysiodal en injections intraveineuses provoque une fragilité brutale et intense des globules, mais cette action, malgré des injections répétées, ne dépasse pas un certain seuil au delà duquel la résistance s'accroît.

E. — ACTION SUR LA MOELLE OSSEUSE.

Quels que soient la dose et le sel, les sels d'or marquent profondément leur empreinte sur la moelle osseuse, où ils occasionnent :

- 1° Une densification de la moelle ;

- 2° Une augmentation du nombre des mégacaryocytes ;
- 3° Des lésions dégénératives intenses de ces dernières cellules.

2. — Déductions pathogéniques

Connaissant chez l'homme la fixation des sels d'or sur le tissu réticulo-endothélial et ayant par nous-même constaté l'atteinte des cellules de Bizzozero et ce fait que les troubles de la coagulabilité et de la résistance globulaire chez l'animal sain ne paraissaient pas dépasser un certain seuil, nous pensons que :

- 1° Il existe une intoxication cellulaire spécifique par les sels d'or ;
- 2° Cette intoxication est peut-être généralisée à tout le système réticulo-endothélial ;
- 3° Cette intoxication reste généralement à l'état de latence ;
- 4° Les accidents hémorragiques ne surviennent que si cette intoxication — cause déclenchante — se greffe sur un tableau d'intolérance naturelle, sur le terrain — cause prédisposante ;
- 5° Le biotropisme indirect ne peut entrer en jeu, dans quelques cas rares, que parce qu'il suppose l'existence de la notion de terrain.

3. — Déductions thérapeutiques

En supposant qu'il se passe les mêmes phénomènes chez l'homme que chez l'animal,

- 1° L'hypocoagulabilité consécutive aux sels d'or les contre-indique formellement chez les sujets chez qui on soupçonne une tare hémogénique ou une intolérance généralisée.
- 2° La diminution de la résistance globulaire contre-indique l'aurothérapie chez les sujets porteurs d'ictères, tels les ictères consécutifs à la syphilis et à la tuberculose, et restreint considérablement son emploi chez les malades anémiés, certaines anémies s'accompagnant d'augmentation et d'autres de diminution de la résistance globulaire.
- 3° La recherche systématique de la coagulabilité et de la résistance globulaire en mettant en évidence le seuil d'hypocoagulabilité et de fragilité et en permettant d'assister au travail de réparation, serait une méthode pronostique des accidents commandant l'arrêt ou la continuation du traitement suivant le rythme plus ou moins rapide de la *restitutio ad integrum*.

LE DOYEN,
ROUSSY.

LE PRÉSIDENT,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- ABELOUS (J.-E.), ARGAUD (R.), SOULA (L.-G.). — *La Rate*. In *Traité de Physiologie Normale et Pathologique du Prof. G.-H. Roger*, t. IV, chez Masson.
- ACCORIMBONI (A.). — Contributo allo studio della chemioterapia aurica della tubercolosi polmonare. *Rev. di pat. e clin. della tubercolosi*, 5^e année, fasc. III, 31 mars 1931.
- ACHARD (Ch.), COSTE (F.), CAHEN (R.). — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, n° 14, 2 mai 1932.
- AMEUILLE (P.), BRAILLON. — Sept cas de syndromes agranulocytaires auriques. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 19 décembre 1932.
- AMEUILLE (P.), HINAULT (V.). — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur portée. *Paris Médical*, n° 2, 9 janvier 1932.
- APOSTOLOPOULOS (G.). — Une étude sur la chrysothérapie. — *Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, 25 mai 1929.
- ARLOING (F.), DUFOURT (A.), DEMONFAUCON (J.). — Elimination de l'or chez les tuberculeux pulmonaires soumis à la chrysothérapie. *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. CIX, n° 5, 1931.
- ARMAND-DELILE (P.-F.), HECHTER (P.). — La chrysothérapie de l'enfant. *La Médecine*, n° 7, 1932.
- ARMAND-DELILE (P.-F.), HECHTER (P.), BAYLE (V.). — Accidents auriques graves à la suite de doses faibles de thiosulfate double d'or et de sodium chez un enfant ayant des accidents d'anaphylaxie. *Sect. d'Et. Scient. de l'Œuvre de la Tuberc.*, séance du 8 octobre 1932 (*Revue de la Tub.*, déc. 1932).

- BARRALLIER (A.). — Article R : *Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. XXIV, chez Baillière, 1877.
- BEERMAN. — Les accidents mortels dus au bismuth dans le traitement de la syphilis. *Arch. of Dermatol. and Syphilol.*, t. XXVI, n° 5, nov. 1932.
- BERNARD (L.). — Résultats généraux de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire. Statistiques personnelle. *Acad. de Médec.*, séance du 29 nov. 1932.
- Chrysothérapie et pneumotorax artificiel. *Presse Méd.*, 17 déc. 1932.
- BERNARD (L.), MAYER (Ch.). — Le traitement de la Tuberculose pulmonaire par la Sanocrysine. *Acad. de Médec.*, mars 1929.
- BERNARD (L.), MAYER (Ch.), HECHTER (P.). — Traitement ambulatoire de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *La Médecine*, mai 1932.
- BERNARD (L.), VALTIS (J.), MAYER (Ch.). — Des applications de l'antigène méthylique et du thiosulfate d'or et de sodium au traitement de la tuberculose. *Gaz. Méd. de France*, 15 mai 1928.
- BERTHIER (J.), ROUIT, PAILLAS. — Incidents et accidents de l'Aurothérapie. *Arch. de Méd. Générale et Coloniale*. Marseille, n° 6, juin-sept. 1932.
- BEZANÇON (F.). — Chimiothérapie de la tuberculose. Les sels d'or dans la tuberculose pulmonaire. *Journ. des Pratic.*, 10 nov. 1928.
- BINET (L.). — Questions Physiologiques d'actualité. Chez Masson, 1927.
- BOUIN. — *Elément d'Histologie*, t. I, chez Alcan, 1929.
- BOURGEOIS (Fr.), SANDZER (L.). — L'Etat actuel du traitement de la tuberculose par les sels d'or. *Gaz. des Hôpit.*, 2 janvier 1932.
- BROWN (H.), SALEEBY (E.-R.), SHAMBERG (J.-F.). — A Study of the toxic effects of certain gold compounds, as indicated by the blood chemistry and pathologic changes in the organs. *The Journ. of Pharmacol. and Experiment. Therapeutics*, Vol. XXVII, 1926.

- CARNOT (P.). — Intoxications en général. In *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, de Brouardel et Gilbert, t. XI, chez Baillière, 1913.
- CAUSSIMON (J.). — Emploi de la sanocrysine danoise comme adjuvant dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 13 juillet 1930.
- CHABAUD (J.). — Quelques réflexions qui nous ont été suggérées par le livre de M. Knud Secher : *Traitement de la tuberculose par les sels d'or*. *Le Bull. Méd.*, 20 août 1932.
- CLARKE (B. R.). — Sanocrysin treatment of pulmonary tuberculosis. *The Brit. Med. Journ.*, 28 sept. 1929.
- COLBERT (C.), PIGEON (R.). — La pratique de l'aurothérapie chez les tuberculeux. *Avenir Méd.*, mars 1931.
- De l'importance du seuil d'intolérance et du seuil d'action au cours de la chrysothérapie chez les tuberculeux. *Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 5 avril 1931.
- COURMONT (P.), GARDÈRE (H.), PICHAT (P.). — Limites de l'action des sels d'or sur les cultures homogènes du Bacille de Koch. *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. CXI, 1932.
- DEMONFAUCON (J.). — *Thèse*, Lyon, 1932.
- DIXON (W. E.). — An address on the specific action of drugs in tuberculosis. *The Brit. Méd. Journ.*, 2 mai 1925.
- DIXON (W. E.), HOYLE (J. C.). — The treatment of experimental tuberculosis with organic gold and copper compounds. Part. I. Ethylenethiocarbamide derivatives. *The Journ. of Pharmacol. and Experiment Therapeutics*, t. XXXV, n° 4, avril 1929.
- DOYON (M.). — La coagulation. In *Traité de Physiologie Normale et Pathologique*, du Prof. G.-H. Roger, t. VII, chez Masson.
- DUFOURT (A.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *L'Hôpital*, août 1929.
- DUHOT (E.). — L'Hémolyse en milieu hydro-minéral. *Paris Méd.*, 16 avril 1932.
- DUKE (W. W.). — The relation of Blood Platelets to hemorrhagic Disease. *The Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, vol. LV, n° 14, 1^{er} oct. 1910.

- DUMAREST (F.), BONAFÉ (L.), BRETTE (P.), MICHON (F.), ROUGY (P.). — Recherches sur la valeur thérapeutique de la sanocrysine de Möllgaard. *Paris Méd.*, 11 juin 1927.
- DUMAREST (F.), LEBEUF (F.), MOLLARD (H.). — Le problème du dosage dans la chrysothérapie de la Tuberculose pulmonaire. *Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, 10 fév. 1931.
- Soixante cas de tuberculose pulmonaire traités par des suspensions huileuses de sels d'or. *Presse Méd.*, 3 août 1932.
- DUMAREST (F.), MOLLARD (H.). — Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des tuberculeux pulmonaires à l'égard des sels d'or. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, n° 22, 1932.
- DUMAREST (F.), MOLLARD (H.), PAVIE (P.). — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 20 juin 1931.
- DUMAREST (F.), MOLLARD (H.), PAVIE (P.), LEFÈVRE (P.). — A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la Tuberculose pulmonaire. *Avenir Méd.*, nov. 1931.
- DUVERGER. — Chrysothérapie. Purpura hémorragique. *La Gaz. Méd. de Nantes*, 1^{er} avril 1932.
- FARJON (A.), MAIZILLY (P.), LEFÈVRE (P.). — Traitement de la Tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *Presse Méd.*, 26 sept. 1928.
- FORESTIER (J.). — Le traitement de l'arthrite rhumatoïde par les injections de sels d'or. *The Lancet*, t. CCXXIII, n° 5661, 27 febr. 1932.
- GRÉGOIRE. — Les altérations du sang chez les hémogéniques. *Rapport au XLI^e Congrès de l'Associat. Franç. de Chirurgie*.
- GSELL (Otto). — Senkungsrückgang und progressiver Krankheitsprozess (Experimentelle und Klinische Untersuchungen ueber Senkungs-Globulin und Fibrinogenwerte bei Tuberkulose). *Deuts. Arch. F. Klin. Mediz.*, t. CLXXII, n^{os} 5 et 6, 21 mars 1932.

- HELVETIUS. — Traité des maladies les plus fréquentes et des remèdes propres à les guérir. A Paris, chez la Veuve Pierre, libraire, rue Saint-Jacques, 1756.
- HESSE (D.). — Tuberculose pulmonaire et sels d'or. *L'Hôpital B*, oct. 1931.
- HINAULT, BRAILLON. — Huit cas de purpuras au cours de la chrysothérapie. Sect. d'Et. Scient. de l'Œuvre de la Tuberc. (*Rev. de la Tub.*, avril 1933).
- ISSEKUTZ (B. V.), LEINZINGER (M.). — Beiträge zur Pharmakologie die Goldverbindungen. *Arch. F. Experiment. Pathol. und Pharmacol.*, t. 152, août 1932.
- JACQUELIN (A.), ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpit.*, 22 avril 1932.
- JAFFÉ (R. H.). — The reticulo-endothelial system in immunity. *Physiol. Reviews*, vol. XI, n° 3, juillet 1931.
- JAUNEAU. — Thèse, Paris, 1931.
- JAUSION (H.), DE LIMA (L.). — Le rôle du sol hématique dans les infections et les intoxications contingentes (du biotropisme à l'intolérance). *La Sc. Méd. Prat.*, 1^{er} juin 1933.
- JULLIEN (W.). — L'emploi des sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Gaz. Méd. de France*, 15 février 1932.
- JULLIEN (W.), MOLLARD (H.). — Aurosensibilité et auroresistance. *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 20 déc. 1932.
- KAPLAN (M.). — Thèse, Paris, 1931.
- LACAPÈRE (J.). — Au sujet des accidents de la chrysothérapie. *Le Sang*, t. VI, n° 2, 1932.
- LACROIX (Ev.). — Thèse, Paris, 1932.
- LAFONT (J.). — Les tendances actuelles de l'aurothérapie en tuberculose pulmonaire. *Progrès méd.*, 5 avril 1930.
- LAIGNEL-LAVASTINE, REYT. — Accidents hémorragiques au cours de la Chrysothérapie. *Soc. Franç. d'Hématol.*, séance du 2 mars 1932, *Le Sang*, n° 4, 1932.
- LANGENIEUX (J.). — Thèse, Lyon, 1928.

LEBEUF (F.), MOLLARD (H.). — A propos du mécanisme pathogénique et du traitement des accidents cutanés et muqueux de la Chrysothérapie. *Paris Méd.*, 6 décembre 1930.

— Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie, chez Masson, 1932.

LEURET (E.), CAUSSIMON (J.). — Contribution à l'étude de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire. *Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 30 nov. 1932.

LOEPER (M.). — Leçon inaugurale : Les Grandes Etapes de la Thérapeutique. In *Thérapeutique Médicale*, chez Masson, 1930.

LOEPER (M.), BORY (L.). — Le soufre en biologie et en thérapeutique, chez Doin, 1932.

LOWYS (P.). — Le Praticien peut-il actuellement utiliser la Sanocrysine ? Non. *Journ. des Pratic.*, 24 juillet 1926.

MAC CARTHY (Fr. P.), WILSON Junior (R.). — The blood dyscrasias following the arsphenamines. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 5 novembre 1932.

MAC DOWELL (A.). — The treatment of pulmonary tuberculosis by gold and copper. *The Amer. Rev. of Tub.*, vol. XXV, n° 2, 2 février 1932.

MAIGRÉ (E.), REYNIER (P.). — Sur le traitement de la tuberculose par un complexe organo-métallique à base d'iode, de calcium et d'or. *Revue de Méd.*, n° 3, 1932.

MARCHAL (G.). — Les médications hémostatiques. In *Thérapeutique Médicale*, chez Masson, 1933.

MAY (Et.). — *Thèse*, Paris, 1913-14.

MAYER (Ch.). — *Thèse*, Paris, 1927.

MAYER (Ch.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *Journ. de Méd. de Paris*, 11 février 1932.

MIGNOT (R.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *Presse Méd.*, 15 janv. 1930.

MOLLARD (H.). — *Thèse*, Lyon, 1929.

— Les sels d'or dans le traitement de la Tuberculose pulmonaire, chez Baillière, 1929.

- La méthode des suspensions huileuses et son application à la chrysothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Lyon Méd.*, n° 22, 1932.
- MOLLARD (H.), JADLOWKER (Mlle M.). — Les principes du traitement symptomatique de la Tuberculose pulmonaire. *Journ. de Méd. et de Chir. Prat.*, 10 févr. 1931.
- MÖLLGAARD (Holger). — The theoretical basis of the Sanocrysin treatment of Tuberculosis. *The Brit. Med. Journ.*, 4 avril 1925.
- MOND (R.). — Ueber den mechanismus der hämolyse durch H und OH. *Arch. ges. phys.* CCVIII, juin 1925.
- MOULINS. — Les accidents consécutifs au traitement par les sels d'or. *Les Causeries Méd. et Litt.*, n° 7, déc. 1931.
- MOUZON (J.). — Thèse, Paris, 1921.
- NICOLAS (J.), LEBEUF (F.), CHARPY (J.). — Purpura aurique. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syphiligr.*, n° 3, mars 1932.
- NINNI (C.), GUALDI (A.). — Influence du blocage du système réticulo-endothélial par le bleu trypan sur la bacillémie tuberculeuse expérimentale. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 11 mars 1933.
- NOLF (P.). — Purpura hémorragique de Werlhof, article in *Données nouvelles sur le Sang*, par A. Gilbert et M. Weinberg, t. III, 1932.
- OEESTREICH (C.). — Das Verhalten der Blutplättchen beim Normalen und Tuberkulosekranken. *Münch. Mediz. Wochenschr.*, n° 5, 4 nov. 1932.
- OLMER (D.), ZUCCOLI. — L'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire. *Le Sud Méd. et Chirurg.*, 15 sept. 1929.
- PAGNIEZ (Ph.). — Du rôle et de l'importance des plaquettes dans la coagulation du sang. *Presse Méd.*, 15 janvier 1913.
- Les Plaquettes. In *Traité de Physiologie normale et pathologique* du Prof. G.-H. Roger, t. VII, chez Masson.
- PAPP (C.), ANTognINI (G.). — Contribution à l'étude du purpura thrombopénique. *Arch. dell' Istit. biochim. Ital.*, t. IV, n° 3, août 1932.
- PAVIE (P.), MOLLARD (H.). — Modifications de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique. *Lyon Méd.*, 16 oct. 1932.

- PAVIE (P.), MOLLARD (H.), LEFÈVRE (P.). — Etude des modifications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques. *Revue de la Tub.*, 3^e série, t. XIII, n° 8, oct. 1932.
- PELLÉ (A.). — La chrysothérapie dans le rhumatisme tuberculeux. *Paris Méd.*, 3 déc. 1932.
- PICHAT (P.). — *Thèse*, Lyon 1932.
- RATHERY (F.). — Crénothérapie. *In précis de thérapeutique* de P. Carnot, F. Rathery et P. Harvier, t. II, Baillière, 1926.
- REYNIER (P.). — Contribution à l'étude du Traitement de la tuberculose par l'or, chez Picart, 1930.
- RICHERT (Ch.). — Hémolyse. *Dictionnaire de Physiologie*, t. VIII, 2^e fasc.
- ROGER (G.-H.). — La Moelle osseuse. *In traité de Physiologie normale et pathologique*, t. VII, chez Masson.
- ROSKAM (J.). — Nouvelle démonstration de l'origine mixte vasculo-sanguine du purpura hémorragique par injection de sérum anti-plaquette. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 25 juillet 1932.
- ROULIN (G.). — *Thèse*, Paris, 1931.
- DE SANCTIS MONALDI (T.). — Influence d'une infection aiguë sur la bacillémie tuberculeuse. *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. CX, 4 juin 1932.
- SANNER (J.). — Zur Frage der Indikationsstellung für die Goldbehandlung der Lungentuberkulose. *Mediz. Klin.*, n° 21, 22 mai 1931.
- SECHER (Knud). — Traitement de la tuberculose par la Sano-crysine. *Presse Méd.*, 17 déc. 1930.
- SELLING (L.). — A Preliminary Report of some Cases of Purpura Haemorrhagica due to Benzol Poisoning. *Johns Hopkins Hospital*, febr. 1919, n° 227.
- SPADOLINI (I.). — Quelques nouveaux aspects fonctionnel du système réticulo-endothélial. *Le Sang*, 7^e année, n° 7, 1933.
- STEPHANI (Th. et J.). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *Progrès méd.*, 3 nov. 1928.

- THRONE, KINGSBURY, MYERS. — Accidents survenant après les injections intraveineuses de sels d'or. *Arch. of Dermatol. and Syphilol.*, t. XXV, n° 3, mars 1932.
- TOINON (Ch.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire par les antigènes méthyliques et les sels d'or. *Gaz. des Hôpit.*, 23 nov. 1929.
- Les sels d'or, la tuberculose pulmonaire. *Arch. de Méd. Générale et Coloniale*, Marseille, n° 6, juin-sept., 1932.
- TROISIER (J.), DE SANCTIS MONALDI. — Le bacille de Koch virus de sortie. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, n° 17, 1932.
- TROUSSEAU, REVEIL (O.). — Traité de l'Art de formuler. A Paris, chez Béchot Jeune, 1859.
- TURCHINI (J.), GVOZDIEVA (Mlle S.). — Contribution à l'étude de l'origine des plaquettes sanguines. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 20 févr. 1931.
- TZANCK (A.). — Immunité. Intolérance. Biophylaxie. Chez Masson, 1932.
- VIGNES (H.), POTÉ (H.). — Action du mercure et de quelques autres substances (iode, bismuth, arsenic, argent, or) sur la teneur de l'organisme en calcium. *Progrès Méd.*, 3 déc. 1932.
- WALTUCH (E.), WEISS (O.). — Ueber Goldbehandlung der tuberkulose mit Lopion. *Wien, Klin. Wochensch.*, t. LXV, n° 13, 25 mars 1932.
- WEILL (P.-E.). — Grand purpura hémorragique d'origine aurique. — *Paris Méd.*, 1^{er} août 1931.
- WEIL (P.-E.), BOUSSER (J.). — Nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie. *Le Sang*, n° 7, 1932.
- Les états hémorragiques post-auriques. *Le Sang*, n° 8, 1932.
- WEIL (P.-E.), MARCELLE GROSS. — Les sels d'or organiques rendent le sang incoagulable. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 17 oct. 1931.
- Les sels d'argent rendent le sang incoagulable. *Le Sang*, t. VI, n° 2, 1932.
- WEIL (P.-E.), ISCH-WALL. — Pathogénie de l'Hémogénie. *Presse Méd.*, 14 mars 1923.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	5
CHAPITRE II. — Les Sels d'or. — Composition. — Mode d'emploi	11
CHAPITRE III. — Les accidents hémorragiques post-au- riques	15
CHAPITRE IV. — Action des Sels d'or <i>in vitro</i> sur la coagulabilité	23
CHAPITRE V. — Action des Sels d'or <i>in vivo</i> sur la coagulabilité	39
1. Altérations de la moelle osseuse chez le cobaye.	50
2. Altérations de la moelle osseuse chez le lapin..	57
CHAPITRE VI. — Action des Sels d'or <i>in vitro</i> sur la résis- tance globulaire	59
CHAPITRE VII. — Action des Sels d'or <i>in vivo</i> sur la résis- tance globulaire	77
CHAPITRE VIII. — Théories pathogéniques.....	99
CONCLUSIONS	111
BIBLIOGRAPHIE	115

